Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir/Lamivudin (Dovato)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 4 A

Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 03.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 17
Abkürzungsverzeichnis 20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 23
4.2 Methodik 44
4.2.1 Fragestellung 44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 49
4.2.3 Informationsbeschaffung 54
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 54
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 54
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 55
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 57
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 59
4.2.5.3 Meta-Analysen 63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 76
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 87
4.3.1.3.1 Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – RCT 89
4.3.1.3.2 Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 – RCT 100
4.3.1.3.3 Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT 108
4.3.1.3.4 Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT 114
4.3.1.3.5 Mortalität bis Woche 48 – RCT 122

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – RCT 125
4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – RCT 129
4.3.1.3.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – RCT 134
4.3.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT 141
4.3.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – RCT 147
4.3.1.3.11 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems – RCT 152
4.3.1.3.12 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen – RCT 157
4.3.1.3.13 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – RCT 162
4.3.1.3.14 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – RCT 167
4.3.1.3.15 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – RCT 172
4.3.1.3.16 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege – RCT 177
4.3.1.3.17 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag – RCT 182
4.3.1.3.18 Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 – RCT 187
4.3.1.3.19 Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT 192
4.3.1.3.20 Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT 197
4.3.1.3.21 Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung des type 1 collagen cross-linked C-telopeptide (CTx) gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT 202
4.3.1.3.22 Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT 207
4.3.1.3.23 Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT 212
4.3.1.3.24 Subgruppenanalysen – RCT 217
4.3.1.3.24.1 Subgruppenanalysen: Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 - RCT 222
4.3.1.3.24.2 Subgruppenanalysen: Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 - RCT 225
4.3.1.3.24.3 Subgruppenanalysen: Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT 228
4.3.1.3.24.4 Subgruppenanalysen: Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT 230
4.3.1.3.24.5 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 48 - RCT 233
4.3.1.3.24.6 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 - RCT 234

4.3.1.3.24.7 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 - RCT ... 240
4.3.1.3.24.8 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 - RCT ... 243
4.3.1.3.24.9 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten - RCT ... 244
4.3.1.3.24.10 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - RCT ... 245
4.3.1.3.24.11 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems - RCT ... 246
4.3.1.3.24.12 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen - RCT ... 248
4.3.1.3.24.13 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - RCT ... 250
4.3.1.3.24.14 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - RCT ... 251
4.3.1.3.24.15 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - RCT ... 252
4.3.1.3.24.16 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege - RCT ... 258
4.3.1.3.24.17 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag - RCT ... 259
4.3.1.3.24.18 Subgruppenanalysen: Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 - RCT ... 261
4.3.1.3.24.19 Subgruppenanalysen: Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT ... 262
4.3.1.3.24.20 Subgruppenanalysen: Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT ... 264
4.3.1.3.24.21 Subgruppenanalysen: Veränderung des type 1 collagen cross-linked C-telopeptide (CTx) gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT ... 279
4.3.1.3.24.22 Subgruppenanalysen: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT ... 292
4.3.1.3.24.23 Subgruppenanalysen: Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT ... 306
4.3.1.3.25 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 309
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 314

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 314
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 314
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 314
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 315
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 315
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 317
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 318
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 318
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 318
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 319
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 319
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 320
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 321
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 321
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 321
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 321
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 321
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 322
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 322
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 323
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 323
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 325
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 335
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 336
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 336
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 336
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 337
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 337
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 338
4.7 Referenzliste 340
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 344
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 348
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 351
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 353
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 389
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 411

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 28
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht vorbehandelte Patienten 29
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – vorbehandelte Patienten 30
Tabelle 4-4: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 33
Tabelle 4-5: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation) 41
Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 43
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht vorbehandelte Patienten 50
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – vorbehandelte Patienten 51
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten [ITT-E Population] 82
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umtellungsindikation [ITT-E Population] 84
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 90
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 94
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten) 94
Tabelle 4-23: Meta-Analyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 95
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1: Patienten ohne Angabe zur Viruslast ausgeschlossen 98
Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2: Imputation mittels Responderrate ohne fehlender Werte 99
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 101
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 104
Tabelle 4-29: Meta-Analyse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 105
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 108
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten) 111
Tabelle 4-34: Meta-Analyse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 112
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 115
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 117

Tabelle 4-38: Meta-Analyse für Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 119
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 48 ... 122
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 123
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 124
Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 ... 125
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125
Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 126
Tabelle 4-46: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 127
Tabelle 4-47: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 ... 129
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 130
Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 131
Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 131
Tabelle 4-51: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 132
Tabelle 4-52: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 ... 135
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 136
Tabelle 4-54: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 137
Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 137
Tabelle 4-56: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) ... 138

Tabelle 4-57: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten 141
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 143
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten) 143
Tabelle 4-61: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 144
Tabelle 4-62: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 147
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 149
Tabelle 4-65: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 150
Tabelle 4-66: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems 152
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 154
Tabelle 4-69: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 155
Tabelle 4-70: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen 157
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 159

Tabelle 4-73: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 160

Tabelle 4-74: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes 162

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 164

Tabelle 4-77: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 165

Tabelle 4-78: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen 167

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 169

Tabelle 4-81: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 170

Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 172

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 174

Tabelle 4-85: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 175

Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege 177

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-88: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 179

Tabelle 4-89: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 180

Tabelle 4-90: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag 182

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 184

Tabelle 4-93: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 185

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 187

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 189

Tabelle 4-97: Meta-Analyse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 190

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 192

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 194

Tabelle 4-101: Meta-Analyse für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 195

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 197

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Veränderung der Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)..... 199

Tabelle 4-105: Meta-Analyse für Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 200

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48..... 202

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 203

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Veränderung der Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)..... 204

Tabelle 4-109: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)..... 205

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48..... 207

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 208

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Veränderung der Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)..... 209

Tabelle 4-113: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)..... 210

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48..... 212

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 213

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Veränderung der Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)..... 214

Tabelle 4-117: Meta-Analyse für Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 215

Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests pro Endpunkt auf Einzelstudienebene..... 219

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 222
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast 223
Tabelle 4-121: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 224
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität 225
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 226
Tabelle 4-124: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 227
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter 228
Tabelle 4-126: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 229
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D Utility Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter 230
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D Utility Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 231
Tabelle 4-129: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 232
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 234
Tabelle 4-131: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 235
Tabelle 4-132: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast 236
Tabelle 4-133: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast 237
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter 240
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht 241
Tabelle 4-136: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 242
Tabelle 4-137: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 243
Tabelle 4-138: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 244

Tabelle 4-139: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts 245

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität 246

Tabelle 4-141: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems 247

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität 248

Tabelle 4-143: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Psychiatrische Erkrankungen 249

Tabelle 4-144: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes 250

Tabelle 4-145: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen 251

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 252

Tabelle 4-147: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 253

Tabelle 4-148: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 254

Tabelle 4-149: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 255

Tabelle 4-150: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege 258

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität 259

Tabelle 4-152: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag 260

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität 262

Tabelle 4-154: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von BSAP gegenüber Baseline zu Woche 48 263
Tabelle 4-155: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 264
Tabelle 4-156: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht 265
Tabelle 4-157: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Geschlecht 266
Tabelle 4-158: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 269
Tabelle 4-159: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 271
Tabelle 4-160: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast 274
Tabelle 4-161: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast 276
Tabelle 4-162: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 279
Tabelle 4-163: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht 280
Tabelle 4-164: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Geschlecht 281
Tabelle 4-165: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität 284
Tabelle 4-166: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Ethnizität 285
Tabelle 4-167: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 288
Tabelle 4-168: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 289
Tabelle 4-169: Ergebnisse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht 292
Tabelle 4-170: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 293
Tabelle 4-171: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität 294
Tabelle 4-172: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Ethnizität . 295

Tabelle 4-173: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 298
Tabelle 4-174: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl 299
Tabelle 4-175: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast 302
Tabelle 4-176: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast 303
Tabelle 4-177: Ergebnisse für Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter 306
Tabelle 4-178: Ergebnisse für Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast 307
Tabelle 4-179: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48 308
Tabelle 4-180: Übersicht der Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 310
Tabelle 4-181: Übersicht der Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene (vorbehandelte erwachsene Patienten) 313
Tabelle 4-182: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 315
Tabelle 4-183: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 315
Tabelle 4-184: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 316
Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 316
Tabelle 4-186: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 317
Tabelle 4-187: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 319
Tabelle 4-188: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 319
Tabelle 4-189: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 320
Tabelle 4-190: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 322
Tabelle 4-191: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) 326
Tabelle 4-192: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation) 334

Tabelle 4-193: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 336
Tabelle 4-194: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 339
Tabelle 4-195 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 204861 (GEMINI-1)..... 390
Tabelle 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205543 (GEMINI-2)..... 398
Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASPIRE 406
Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GEMINI-1 412
Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GEMINI-2 420
Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASPIRE 428

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nicht vorbehandelte Patienten 74

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vorbehandelte Patienten 75

Abbildung 3: Snapshot-Algorithmus 92

Abbildung 4: Meta-Analyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 97

Abbildung 5: Snapshot-Algorithmus 103

Abbildung 6: Meta-Analyse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 107

Abbildung 7: Meta-Analyse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 113

Abbildung 8: Meta-Analyse für Veränderung des EQ-5D Utility Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 120

Abbildung 9: Meta-Analyse für Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 121

Abbildung 10: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 128

Abbildung 11: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 133

Abbildung 12: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 140

Abbildung 13: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 146

Abbildung 14: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 151

Abbildung 15: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 156

Abbildung 16: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 161

Abbildung 17: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 166

Abbildung 18: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 171

Abbildung 19: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 176

Abbildung 20: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 181

Abbildung 21: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 186

Abbildung 22: Meta-Analyse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 191

Abbildung 23: Meta-Analyse für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 196

Abbildung 24: Meta-Analyse für Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 201

Abbildung 25: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 206

Abbildung 26: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 211

Abbildung 27: Meta-Analyse für Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC 216

Abbildung 28: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml 238

Abbildung 29: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml 239

Abbildung 30: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200 256

Abbildung 31: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl > 200 257

Abbildung 32: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – weiblich 267

Abbildung 33: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – männlich 268

Abbildung 34: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200 272

Abbildung 35: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl > 200 273

Abbildung 36: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml 277
Abbildung 37: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml 278
Abbildung 38: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – weiblich 282
Abbildung 39: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – männlich 283
Abbildung 40: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – weiß 286
Abbildung 41: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – nicht-weiß 287
Abbildung 42: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200 290
Abbildung 43: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl > 200 291
Abbildung 44: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – weiß 296
Abbildung 45: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – nicht-weiß 297
Abbildung 46: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200 300
Abbildung 47: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl > 200 301
Abbildung 48: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml 304
Abbildung 49: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml 305
Abbildung 50: Flowchart für die Studie 204861 (GEMINI-1) 397
Abbildung 51: Flowchart für die Studie 205543 (GEMINI-2) 405
Abbildung 52: Flowchart für die Studie ASPIRE 410

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ALT	Alanin Transaminoferase
ART	Antiretrovirale Therapie
BSAP	*Bone Specific Alkaline Phosphatase*
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CKD-EPI	*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTx	*type 1 collagen cross-linked C-telopeptide*
DHHS	*Department of Health and Human Services*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRAE	*Drug Related Adverse Events*
DTG	Dolutegravir
DTG + 3TC	freie Kombination aus Dolutegravir und Lamivudin
DTG + TDF/FTC	freie Kombination aus Dolutegravir und der Festkombination aus Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin
DTG/3TC	Festkombination aus Dolutegravir und Lamivudin (Handelsname Dovato) – das hier zu bewertende Arzneimittel
EG	Europäische Gemeinschaft
FTC	Emtricitabin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
INI	Integrase-Inhibitor
ITT	*Intention to treat*
LOCF	*last observation carried forward*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MMRM	*Mixed Model for Repeated Measures*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
NNRTI	Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
P1NP	*procollagen type 1-N-propeptide*
PI	Protease-Inhibitor

RCT	*Randomized Controlled Trial*
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil
TDF/FTC	Festkombination aus Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
ULN	*Upper Limit of Normal*
VAS	visuelle Analogskala
WHO	*World Health Organization*

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

Der Integrase-Inhibitor (INI) Dolutegravir ist als Einzelwirkstoff seit Januar 2014 in Europa zur Behandlung von HIV in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten zugelassen. Lamivudin (3TC), ein Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI), ist seit 1996 zugelassen. Beide Wirkstoffe besitzen darüber hinaus Zulassungen im Rahmen von weiteren Festkombinationen (1-5).

In der vorliegenden Nutzenbewertung soll nun das Ausmaß des Zusatznutzens der neuen Festkombination Dolutegravir/Lamivudin (Dovato) bewertet werden. Dolutegravir/ Lamivudin ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, und die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Als Ergebnis der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA am 31. Januar 2019 (6) hat der G-BA die Notwendigkeit gesehen, innerhalb des Anwendungsgebietes A die Population in nicht vorbehandelte Patienten und vorbehandelte Patienten einzuteilen. Für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten nimmt der G-BA eine separate Betrachtung anhand des Grundes für einen Therapiewechsel vor. Die Teilpopulationen sind demnach wie folgt definiert:

- antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten,
- antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation (d.h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Therapie wechseln),
- antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation.

Des Weiteren muss aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jede der drei genannten Teilpopulationen jeweils separat für die Altersgruppen 12 bis < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre erfolgen.

Patientenpopulationen:

Patienten ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Die Patientenpopulation wird - wie zuvor ausgeführt - in sechs Teilpopulationen aufgeteilt und diese werden separat betrachtet:

- antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten ab 18 Jahren,
- antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren,
- antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation ab 18 Jahren,
- antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation ab 18 Jahren (d.h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Therapie wechseln),
- antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation im Alter von 12 bis < 18 Jahren,
- antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation im Alter von 12 bis < 18 Jahren (d.h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Therapie wechseln).

Intervention:

Dolutegravir 50 mg + Lamivudin 300 mg (DTG + 3TC) wurde in den RCT einmal täglich als zwei Tabletten eingenommen (die Festkombination DTG/3TC stand in den Zulassungsstudien noch nicht zur Verfügung).

Vergleichstherapie:

Bezüglich der Teilpopulationen ergeben sich folgende Vergleichstherapien. Diese entsprechen jeweils der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (6).

- **Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten**: Die Vergleichstherapie besteht aus folgenden Therapieoptionen:
  - Rilpivirin in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  oder

  - Dolutegravir in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  und entspricht damit der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten**: Die Vergleichstherapie besteht aus folgenden Therapieoptionen:
  - Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  oder

- Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

und entspricht damit der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie besteht in der Fortführung der bisherigen Therapie und entspricht damit als individuelle antiretrovirale Therapie der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie entspricht einer individuellen antiretroviralen 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. Dies entspricht der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte jugendliche Patienten ohne Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie besteht in der Fortführung der bisherigen Therapie und entspricht damit als individuelle antiretrovirale Therapie der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte jugendliche Patienten mit Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie entspricht einer individuellen antiretroviralen 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. Dies entspricht der vom G-BA festgelegten zVT.

Endpunkte:

Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten:

Für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Erwachsenen Patienten wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte, die auch in den eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) erhoben wurden, in diesem Nutzendossier dargestellt:

<u>Morbidität</u>:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>:

- EQ-5D
    - Utility Score

- VAS

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Erkrankungen des Nervensystems
  - Psychiatrische Erkrankungen
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
  - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege
  - Hautausschlag
- Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48
- Knochenspezifische Biomarker
  - Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BSAP)
  - Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP)
  - CTx
  - Osteocalcin
- Vitamin D

Vorbehandelte erwachsene Patienten:

Für die Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen Patienten wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte, die in der eingeschlossenen RCT erhoben und in den zugänglichen Quellen berichtet wurden, in diesem Nutzendossier dargestellt:

Morbidität:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studientypen:

Es werden Ergebnisse aus RCT herangezogen, da bereits bekannt ist, dass solche für Teilpopulationen dieser Nutzenbewertung vorliegen und damit Evidenz der höchsten Qualitätsstufe als Bewertungsgrundlage verwendet werden kann.

Für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten standen zwei RCT zur Bewertung des Zusatznutzens zur Verfügung und wurden eingeschlossen: GEMINI-1 und GEMINI-2.

Für vorbehandelte erwachsene Patienten stand eine RCT zur Verfügung, die ebenfalls eingeschlossen wurde. Für diese RCT (ASPIRE) standen Ergebnisse aus einer Publikation bzw. in Ergänzung aus den Ergebnis-Darstellungen aus dem US-amerikanischen Studien-Register zur Vefügung. Daher werden für die Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten nur die Endpunkte dargestellt werden, die diesen Quellen zu entnehmen sind.

Für alle anderen Teilpopulationen konnte keine RCT-Evidenz identifiziert werden. Es ergibt sich auch keine Möglichkeit zu einer bewertungsrelevanten Evidenzdarstellung, wie beispielsweise ein indirekter Vergleich, da Daten bei jugendlichen Patienten im Indikationsgebiet mit der hier zu bewertenden Kombinationsbehandlung DTG/3TC nicht vorliegen.

Datenquellen

Aus der Literatur- und Registerrecherche und den Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ergeben sich folgende Studien als Datenquellen:

Tabelle 4-1: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studientyp
nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	
GEMINI-1 [204861]	RCT, offen, parallel
GEMINI-2 [205543]	RCT, offen, parallel
vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation	
ASPIRE	RCT, offen, parallel

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht vorbehandelte Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte Jugendliche und/oder Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, und die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	Dolutegravir + Lamivudin 50 mg + 300 mg einmal täglich	E2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichstherapie	Rilpivirin in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin *oder* Dolutegravir in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – vorbehandelte Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Vorbehandelte Jugendliche und/oder Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, und die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	Dolutegravir + Lamivudin 50 mg + 300 mg einmal täglich	E2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichstherapie	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen (bei Patienten ohne Umstellungsindikation ist diese Vergleichstherapie bei Fortführung der individuellen Vortherapie gegeben)	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7

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

Studienqualität:

Für die Darstellung des Zusatznutzens bei **nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten** wurden die Ergebnisse zweier randomisierter klinischer Studien (RCT) von hoher Qualität herangezogen (GEMINI-1 und GEMINI-2). Die Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglichen den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Dolutegravir/Lamivudin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dolutegravir + Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin). Beide RCT sind für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens bei **vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation** konnte eine RCT (ASPIRE) identifiziert und eingeschlossen werden. Da von dieser Studie lediglich Informationen aus einer Publikation (7) und eines Registereintrags zugänglich sind, ist die Darstellung des Zusatznutzens nur eingeschränkt möglich.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Lamivudin herangezogen wurden, sind patientenrelevant.

Evidenzstufe:

Der Nachweis des Zusatznutzens für **nicht vorbehandelte erwachsene Patienten** beruht auf den Ergebnissen einer Meta-Analyse von zwei randomisierten klinischen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) und entspricht somit dem höchsten Evidenzgrad Ia.

Für **nicht vorbehandelte jugendliche Patienten** konnten keine Studien zur Bewertung identifiziert werden.

Der Nachweis des Zusatznutzens für **vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation** beruht auf den Ergebnissen einer RCT (ASPIRE) und entspricht somit dem Evidenzgrad Ib.

Für **vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation** konnten keine Studien zur Bewertung identifiziert werden.

Ebenso konnten keine bewertungsrelevanten Studien für **vorbehandelte jugendliche Patienten (ohne und mit Umstellungsindikation)** identifiziert werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Nicht vorbehandelte Patienten:

Zunächst wird nachfolgend der Zusatznutzen für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten beurteilt und begründet.

Tabelle 4-4: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Endpunkt	**Effektschätzer der Meta-Analyse** (Modell mit festen Effekten) **RR oder Hedges' g [95% KI], p-Wert**		**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48		RR: 0,99 [0,96; 1,01], p=0,342	Zusatznutzen nicht belegt
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48		RR: 1,50 [0,74; 3,02], p=0,259	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: 0,04 [-0,07; 0,14], p=0,504	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48			
Utility Score		Hedges' g: -0,01 [-0,12; 0,09], p=0,831	Zusatznutzen nicht belegt
VAS[a]	GEMINI-1	Hedges' g: 0,16 [0,02; 0,31], p=0,031	Zusatznutzen nicht belegt
	GEMINI-2	Hedges' g: -0,07 [-0,22; 0,07], p=0,323	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48		wegen sehr weniger Ereignisse keine Meta-Analyse durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48		RR: 0,94 [0,89; 0,99], p=0,026	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	Viruslast ≤ 100.000	RR: 0,97 [0,91; 1,03], p=0,365	Zusatznutzen nicht belegt
	Viruslast > 100.000	RR: 0,84 [0,74; 0,96], p=0,008	Beleg für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48		RR: 0,84 [0,58; 1,22], p=0,361	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48		RR: 0,88 [0,60; 1,27], p=0,486	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten		RR: 0,94 [0,47; 1,89], p=0,863	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48		RR: 0,84 [0,72; 0,98], p=0,029	Beleg für geringen Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48		RR: 0,82 [0,65; 1,04], p=0,099	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48		RR: 0,91 [0,70; 1,18], p=0,472	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bis Woche 48		RR: 0,93 [0,72; 1,21], p=0,594	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis Woche 48		RR: 0,94 [0,72; 1,23], p=0,792	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48		RR: 1,61 [1,06; 2,45], p=0,027	-
	CD4+ Zahl ≤ 200	RR: 0,60 [0,25; 1,44], p=0,254	Zusatznutzen nicht belegt
	CD4+ Zahl > 200	RR: 2,14 [1,31; 3,51], p=0,003	Beleg für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bis Woche 48		RR: 1,003 [0,58; 1,74], p=0,993	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48		RR: 0,70 [0,45; 1,10], p=0,123	Zusatznutzen nicht belegt
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48		RR: 1,96 [0,50; 7,72], p=0,338	Zusatznutzen nicht belegt
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von BSAP gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,71 [-0,82; -0,60], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[b]
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,81 [-0,93; -0,70], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[c]
	weiblich	Hedges' g: -0,33 [-0,62; -0,04], p=0,024	
	männlich	Hedges' g: -0,74 [-0,83; -0,62], p<0,001	
	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,25 [-0,64; 0,13], p=0,194	
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,77 [-0,89; -0,66], p<0,001	
	Viruslast ≤ 100.000	Hedges' g: -0,73 [-0,86; -0,61], p<0,001	
	Viruslast > 100.000	Hedges' g: -0,35 [-0,59; -0,11], p=0,004	
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,70 [-0,82; -0,59], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[c]
	weiblich	Hedges' g: -0,25 [-0,53; 0,04], p=0,090	
	männlich	Hedges' g: -0,66 [-0,78; -0,54], p<0,001	
	weiß	Hedges' g: -0,65 [-0,78; -0,52], p<0,001	
	nicht-weiß	Hedges' g: -0,30 [-0,50; -0,11], p=0,002	

	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,11 [-0,40; 0,18], p=0,444	
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,69 [-0,81; -0,58], p<0,001	
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,88 [-0,99; -0,77], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[c]
	weiß	Hedges' g: -0,75 [-0,89; -0,62], p<0,001	
	nicht-weiß	Hedges' g: -0,45 [-0,65; -0,26], p<0,001	
	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,31 [-0,69; 0,08], p=0,119	
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,83 [-0,94; -0,71], p<0,001	
	Viruslast ≤ 100.000	Hedges' g: -0,80 [-0,92; -0,67], p<0,001	
	Viruslast > 100.000	Hedges' g: -0,38 [-0,26; -0,14], p=0,002	
Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48[a]	GEMINI-1	Hedges' g: -0,35 [-0,51; -0,20], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt
	GEMINI-2	Hedges' g: -0,004 [-0,16; 0,15], p=0,959	Zusatznutzen nicht belegt

[a] Darstellung der Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2, da in der Meta-Analyse hohe Heterogenität vorlag

[b] Obwohl der Endpunkt statistisch signifikant ist und im Hedges' g auch klinische Relevanz anzeigt, wird auf der Basis dieses Biomarkers kein Zusatznutzen abgeleitet (Begründung siehe Text nach der Tabelle).

[c] Die Interpretation erfolgt hier ausnahmsweise auf dem Niveau der Gesamtpopulation trotz des Vorliegens von Belegen auf Effektmodifikationen – Begründung siehe Text zum Endpunkt nach der Tabelle

Es folgt die Begründung der Einschätzung für diese Patiententeilpopulation für alle Endpunkte, zu denen Aspekte zum Zusatznutzen vorliegen.

Morbidität:

Ergebnisse zur Morbidität werden anhand des Endpunktes „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ bewertet. Für diesen Endpunkt bestand in beiden GEMINI-Zulassungsstudien das primäre Studienziel darin, die Nicht-Unterlegenheit von DTG + 3TC zu belegen; eine Überlegenheit des zu bewertenden Arzneimittels DTG + 3TC im Vergleich zur Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC war für diesen Endpunkt nicht zu erwarten. Es konnte damit gezeigt werden, dass die erwachsenen virämischen Patienten im Verlauf der 48 Wochen Behandlungsdauer eine sehr gute Kontrolle ihrer Viruslast (90 bis 94 %) erreichten und diese beibehielten. Diese Rate des virologischen Erfolgs war sehr gut zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Dieses Ergebnis erwies sich auch als robust hinsichtlich zweier Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Auch der alternative Endpunkt, das tatsächliche „virologische Versagen zu Woche 48“ (Patienten mit dem bestätigten Vorliegen einer Viruslast von > 50 Kopien/ml), stützt die therapeutische Gleichwertigkeit des zu bewertenden Arzneimittels zur Vergleichstherapie hinsichtlich des primären Morbiditätsendpunktes vollkommen, in dem sich auch diesbezüglich eine sehr gute Vergleichbarkeit zeigte.

Zusätzlich zeigt auch der Immunstatus der Patienten (Veränderung der CD4+-Zellzahl nach 48 Wochen im Vergleich zu Baseline), dass die Behandlung von DTG + 3TC sich als absolut vergleichbar zur Dreifachtherapie mit DTG + TDF/FTC erwies. In beiden Behandlungsgruppen erhöhte sich die CD4+-Zellzahl über 48 Wochen um ca. 220 Zellen/mm^3. Dies entspricht einer deutlichen Verbesserung des Immunstatus der Patienten durch die Supprimierung der Viruslast. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind – bei geringen Vorteilen für DTG + 3TC – statistisch nicht signifikant.

Ein Zusatznutzen für DTG + 3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC wurde hinsichtlich der diskutierten Morbiditäts-Endpunkte nicht belegt. Jedoch konnte gezeigt werden, dass bei virologisch nicht kontrollierten, nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten die Therapie aus zwei Wirkstoffen (das zu bewertende Arzneimittel DTG + 3TC) nach 48 Wochen Behandlung zur Dreifach-Vergleichstherapie eine vergleichbare (nicht-unterlegene) Wirksamkeit aufweist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte „EQ-5D“ in beiden GEMINI-Zulassungsstudien erhoben und die Ergebnisse jeweils zu Woche 48 dargestellt.

Der EQ-5D wurde hinsichtlich des *Utitlity Scores* und der visuellen Analogskala (VAS) separat dargestellt. Hier soll hinsichtlich des Zusatznutzens nur auf die VAS eingegangen werden.

Es ergaben sich je Studie eher geringe Änderungen über den Studienverlauf bis Woche 48. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC zeigen sich nur in der Studie GEMINI-1. Die Betrachtung auf Studienebene ist erforderlich, da die Meta-Analyse wegen zu hoher Heterogenität nicht interpretierbar ist. Wegen des geringen Ausmaßes der Verbesserung der Lebensqualität und des Auftretens nur in einer der beiden Studien wird der Zusatznutzen aus den Ergebnissen des EQ-5D (VAS) als nicht belegt eingeschätzt.

Mortalität:

Es traten in beiden GEMINI-Studien nur insgesamt zwei Todesfälle auf, beide unter DTG + 3TC in der Studie GEMINI-2. Beide Todesfälle (Burkitts Lymphom und Herzstillstand) wurden als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Es handelt sich um sehr seltene Ereignisse. Da in der Studie GEMINI-1 gar keine Todesfälle auftraten, wird keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt durchgeführt. Ein Zusatznutzen für DTG + 3TC wurde hinsichtlich der Mortalität nicht belegt.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Der meta-analytische Effektschätzer zum Endpunkt „unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ ergibt eine statistisch signifikant geringere Rate von Patienten mit einem unerwünschten Ereignis unter DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC über 48 Wochen Behandlungsdauer. Es tritt dabei eine Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe „Viruslast bei Baseline“ auf. In deren Ergebnis ist für beide Subgruppen (≤ 100.000 versus > 100.000 Kopien/ml) eine geringere Rate unerwünschter Ereignisse unter dem zu bewertenden Arzneimittel DTG + 3TC zu beobachten. Dieses reduzierte Risiko ist in der Subgruppe der Patienten mit der höheren Viruslast bei Baseline stärker ausgeprägt und ist statistisch signifikant. Wegen der gegebenen Gleichgerichtetheit der Reduktion der Rate unerwünschter Ereignisse in beiden Subgruppen (RR < 1) kann dieser Effekt zugunsten von DTG + 3TC angesichts der vorliegenden statistischen Signifikanz für das Gesamtkollektiv hier zusammenfassend auch auf dem Niveau der Gesamtpopulation interpretiert werden.

Dieser Effekt der Vermeidung unerwünschter Ereignisse entspricht in der Gesamtschau einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung durch die Vermeidung von Symptomen/Folgekomplikationen und rechtfertigt damit einen geringen Zusatznutzen. Aufgrund der Evidenzbasis einer Meta-Analyse zweier hochwertiger RCT wäre dies von der Aussagesicherheit her als Beleg einzustufen, wird aber für die Gesamtpopulation wegen der hinsichtlich der Effektmodifikation verbleibenden Unsicherheit als Hinweis eingestuft.

Für die Kategorie unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48“ ergaben sich in der Meta-Analyse statistisch signifikant geringere Ereignisraten unter DTG + 3TC im Vergleich zur Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC. Belege für Effektmodifikation liegen nicht vor. Dieser Effekt der Vermeidung unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts entspricht einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung durch die Vermeidung von Symptomen/Folgekomplikationen und rechtfertigt damit einen geringen Zusatznutzen. Aufgrund der Evidenzbasis einer Meta-Analyse zweier hochwertiger RCT ist dies als Beleg einzustufen.

Bei dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ ergaben sich in der Meta-Analyse statistisch signifikant höhere Ereignisraten unter DTG + 3TC im Vergleich zur Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war insgesamt < 10 % und ca. 90 % der Ereignisse unter DTG + 3TC waren vom Schweregrad 1 oder 2, mit der Majorität vom Schweregrad 1. Es tritt dabei eine Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe „CD4+-Zellzahl bei Baseline“ auf, in deren Ergebnis sich eine statistisch signifikant höhere Ereignisrate unter DTG + 3TC nur in der Subgruppe mit > 200 Zellzahl / µl ergibt. Es ergibt sich damit ein Beleg für einen geringeren Nutzen unter DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen der Kategorie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für Patienten mit CD4+ Zahl > 200 / µl.

Es soll hier zusätzlich darauf hingewiesen werden, dass es darüber hinaus hinsichtlich der „*Drug Related Adverse Events*“ (DRAE), d.h. der unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden, deutliche positive Effekte dahingehend gibt, dass es in beiden Studien weniger Patienten mit DRAE unter DTG + 3TC als unter der Vergleichstherapie gab (5 bzw. 6 Prozentpunkte geringere Ereignisraten). Dies ist vor allem bei der doppelblinden Durchführung der GEMINI-Studien ein wichtiger zusätzlicher Hinweis auf die bessere Verträglichkeit von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Da der Endpunkt in bisherigen Verfahren vom G-BA nicht als separat einen Zusatznutzen begründend eingeschätzt wurde, wurde auf die ausführliche Darstellung in diesem Modul 4 verzichtet.

Zu allen weiteren dargestellten Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit (wie insbesondere schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den weiteren dargestellten unerwünschten Ereigniskategorien von besonderem Interesse) gab es keine weiteren Aspekte, die auf eine unterschiedliche Sicherheit/Verträglichkeit zwischen DTG + 3TC und der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC hinweisen würden. Auch die (geringe) Häufigkeit des Auftretens neuer AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse 3) und/oder von Todesfällen belegen, dass sich die beiden Behandlungsgruppen auch in diesen klinischen Endpunkten der Sicherheit und Verträglichkeit nicht unterscheiden.

Bezüglich der dargestellten vier Biomarker des Knochenumsatzes (knochenspezifische alkalische Phosphatase, P1NP, CTx und Osteocalcin) zeigten sich durchgehend meta-analytisch statistisch signifikante relative Verbesserungen unter DTG + 3TC. Diese Verbesserungen manifestieren sich dahingehend, dass die Biomarker unter DTG + 3TC im Wesentlichen einen Erhalt der mittleren Werte bei Baseline zeigen, während es unter DTG + TDF/FTC zu einer Verschlechterung über 48 Wochen Behandlungsdauer kommt. Anhand Hedges‘ g beurteilt zeigen sich die Effekte auch als klinisch relevante Effekte. Jedoch sind hierzu zwei Aspekte zu diskutieren. Zum einen kann die direkte Patientenrelevanz dieser Effekte hinsichtlich dieser Biomarker derzeit noch schwer beurteilt werden, da für diese Parameter keine Schwellenwerte minimaler klinisch relevanter Veränderungen bekannt sind. Gleichzeitig wurde die für eine konsistentere Einschätzung wichtige Knochenmineraldichte, welche bezüglich der prädiktiven Aussagekraft für Knochenfrakturen der besser belegte Endpunkt ist, in den Studien nicht gemessen; und es sind auch über 48 Wochen keine Effekte hinsichtlich der direkt relevanten Knochenbrüche zu beobachten gewesen. Zum anderen traten pro Endpunkt (außer bei der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase) jeweils drei Belege für Effektmodifikation auf. Diese deuten aber insgesamt überwiegend auf gleichgerichtete Effekte hin. Der einzige Subgruppenfaktor, der dreimal auftritt und bei dem dies nicht der Fall zu sein scheint, ist der Faktor „CD4+-Zellzahl bei Baseline“, bei dem jeweils in dem sehr gering besetzten Stratum der Patienten mit einer CD4+-Zellzahl von ≤ 200 Zellen/mm^3 der Effekt minimal geringer ausgeprägt war und keine statistische Signifikanz erreicht wurde, obwohl ebenfalls positive Trends vorliegen. Insofern wird hier ein Effekt der sehr kleinen Fallzahl primär für diese Effektmodifikation verantwortlich gesehen und nicht eine medizinisch kausal interpretierbare Effektmodifikation mit möglichen Konsequenzen für den Versorgungsalltag.

Obwohl diese positiven Effekte – vor allem in ihrer Konsistenz über diese vier Biomarker hinweg - einen sehr deutlichen Hinweis auf einen positiven Behandlungseffekt unter DTG + 3TC geben (im Sinne der Verhinderung einer zeitlich fortschreitenden Verschlechterung wie unter der Vergleichstherapie), soll dieser in der Gesamtschau nicht als separater Zusatznutzenbeleg herangezogen werden.

Die Vitamin D-Spiegel, die ebenfalls dargestellt wurden, ergaben ein heterogenes Ergebnisbild, so dass diese nur auf Studienebene und nicht meta-analytisch ausgewertet werden konnten. Es traten insgesamt sehr geringe Änderungen auf, die in der Studie GEMINI-1 eine statistisch signifikante Verringerung der Vitamin D-Spiegel im Vergleich zu Baseline unter DTG + 3TC ergaben. Jedoch sind diese nur in einer der beiden Studien aufgetretenen Reduktionen der Vitamin D-Spiegel bei hoher Heterogenität in der Meta-Analyse von geringem, klinisch irrelevantem Ausmaß (die obere 95%-Konfidenzintervallgrenze für Hedges‘ g ist nicht kleiner als -0,2). Angesichts der bekannten hohen circadianen, inter- und intraindividuellen Schwankungen der Vitamin D-Spiegel (8-10) wird dieses Ergebnis nicht als ein geringerer Nutzen für das zu bewertende Arzneimittel interpretiert.

N**icht vorbehandelte jugendliche Patienten**

Evidenz für nicht vorbehandelte Jugendliche konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine direkt auf vergleichender Evidenz aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist. Jedoch kann mit hoher Plausibilität davon ausgegangen werden, dass bei nicht vorbehandelten Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr (und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) keine relevant unterschiedlichen Behandlungseffekte von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC zu denen bei Erwachsenen dargestellten Behandlungseffekten hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit zu erwarten sind.

Dies ist dadurch begründet, dass der generelle Krankheitsverlauf der HIV-1 Infektion sowie die virologischen und immunologischen Prinzipien des Einsatzes antiretroviraler Medikamente bei Jugendlichen und Erwachsenen als sehr ähnlich anzusehen sind. Aus den historischen Pharmakokinetik-Studien der Einzelsubstanzen DTG und 3TC ergibt sich anhand sowohl beobachteter als auch modellierter PK-Parameter, dass die die Expositionen von DTG und 3TC ausreichend vergleichbar sind, um die Extrapolation der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Erwachsenen auf Jugendliche mit ausreichender Verlässlichkeit vornehmen zu können. Es sei zusätzlich darauf hingewiesen, dass für die Dosierungen der Einzelsubstanzen, die in der hier zu bewertenden Kombinationstablette enthalten sind (50 mg DTG und 300 mg 3TC), bereits individuell die Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (für DTG) bzw. für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (für 3TC) besitzen.

Diese Evidenz und Argumente zusammenführend, hat auch die EMA dazu bewogen, den Extrapolations-Ansatz von Erwachsenen auf Jugendliche für die Indikationsstellung von DTG/3TC anzuerkennen (11).

Daher wird für diese Teilpopulation der nicht vorbehandelten jugendlichen Patienten davon ausgegangen, dass der Zusatznutzen von den nicht vorbehandelten Erwachsenen übertragen werden kann. Wegen des Fehlens direkt vergleichender Evidenz wird die Aussagesicherheit im Vergleich zu Erwachsenen herabgesetzt und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für DTG + 3TC eingeschätzt.

<u>Vorbehandelte Patienten:</u>

Zunächst wird nachfolgend der Zusatznutzen für **vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation** eingeschätzt und begründet.

Tabelle 4-5: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation)

	Effektschätzer DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC **RR [95% KI]** **p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,02 [0,89; 1,18], p=0,752	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	p=0,830[a]	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	keine Ereignisse aufgetreten	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	1,46 [0,61; 3,49], p=0,394	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	0,51 [0,05; 5,44], p=0,578	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	3,07 [0,13; 73,31], p=0,489	Zusatznutzen nicht belegt
[a] Hierzu liegt ausschließlich der p-Wert für den nichtparametrischen Vergleich der beiden Therapiearme vor		

Hinsichtlich aller darstellbarer Endpunkte der Morbidität (virologischer Erfolg und Veränderung der CD4+-Zellzahl) sowie der Mortalität und der Sicherheit/Verträglichkeit liegen im Ergebnis der ASPIRE-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Damit ist für vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation ein Zusatznutzen nicht belegt.

Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation

Evidenz für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine darauf aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.

Vorbehandelte jugendliche Patienten (ohne und mit Umstellungsindikation)

Evidenz für vorbehandelte Jugendliche (ohne und mit Umstellungsindikation) konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine darauf aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassung

Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten

In dieser Teilpopulation ergibt sich zusammenfassend auf der Grundlage einer vollkommen vergleichbaren Wirksamkeit, einem geringen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen bei Fehlen eines Zusatznutzens hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtschau ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel DTG + 3TC.

Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten

In dieser Teilpopulation ergibt sich zusammenfassend auf der Grundlage der Übertragbarkeit des belegten Zusatznutzen für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel DTG + 3TC.

Vorbehandelte jugendliche und erwachsene Patienten

Für alle hier relevanten vier Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten (**Erwachsene und Jugendliche jeweils ohne und mit Umstellungsindikation**) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Evidenz aus einer RCT lag lediglich für die Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation vor, die jedoch nicht das Vorliegen eines Zusatznutzens begründet. Für alle anderen Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten liegt keine Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens vor, so dass in der Gesamtschau für alle vorbehandelten Patienten in der Indikation für DTG + 3TC **ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen			**Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren		Beleg für geringen Zusatznutzen
	jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt
		Patienten mit Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt
	jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt
		Patienten mit Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt

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.

Der Integrase-Inhibitor (INI) Dolutegravir ist als Einzelwirkstoff seit Januar 2014 in Europa zur Behandlung von HIV in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten zugelassen. Lamivudin (3TC), ein Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI), ist seit 1996 zugelassen. Beide Wirkstoffe besitzen darüber hinaus Zulassungen im Rahmen von weiteren Festkombinationen (1-5).

In der vorliegenden Nutzenbewertung soll nun das Ausmaß des Zusatznutzens der neuen Festkombination Dolutegravir/Lamivudin (Dovato) bewertet werden. Dolutegravir/ Lamivudin ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, und die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Als Ergebnis der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA am 31. Januar 2019 (6) hat der G-BA die Notwendigkeit gesehen, innerhalb des Anwendungsgebietes A die Population in nicht vorbehandelte Patienten und vorbehandelte Patienten einzuteilen. Für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten nimmt der G-BA eine separate Betrachtung anhand des Grundes für einen Therapiewechsel vor. Die Teilpopulationen sind demnach wie folgt definiert:

- antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten,
- antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation (d.h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Therapie wechseln),
- antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation.

Des Weiteren muss aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jede der drei genannten Teilpopulationen jeweils separat für die Altersgruppen 12 bis < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre erfolgen.

Patientenpopulationen:

Patienten ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Die Patientenpopulation wird - wie zuvor ausgeführt - in sechs Teilpopulationen aufgeteilt und diese werden separat betrachtet:

- antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten ab 18 Jahren,
- antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren,
- antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation ab 18 Jahren,
- antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation ab 18 Jahren (d.h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Therapie wechseln),
- antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation im Alter von 12 bis < 18 Jahren,
- antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation im Alter von 12 bis < 18 Jahren (d.h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Therapie wechseln).

Intervention:

Dolutegravir 50 mg + Lamivudin 300 mg (DTG + 3TC) wurde in den RCT einmal täglich als zwei Tabletten eingenommen (die Festkombination DTG/3TC stand in den Zulassungsstudien noch nicht zur Verfügung).

Vergleichstherapie:

Bezüglich der Teilpopulationen ergeben sich folgende Vergleichstherapien. Diese entsprechen jeweils der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (6).

- **Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten**: Die Vergleichstherapie besteht aus folgenden Therapieoptionen:
  - Rilpivirin in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  oder

  - Dolutegravir in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  und entspricht damit der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten**: Die Vergleichstherapie besteht aus folgenden Therapieoptionen:
  - Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  oder

  - Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  und entspricht damit der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie besteht in der Fortführung der bisherigen Therapie und entspricht damit als individuelle antiretrovirale Therapie der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie entspricht einer individuellen antiretroviralen 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. Dies entspricht der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte jugendliche Patienten ohne Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie besteht in der Fortführung der bisherigen Therapie und entspricht damit als individuelle antiretrovirale Therapie der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte jugendliche Patienten mit Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie entspricht einer individuellen antiretroviralen 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. Dies entspricht der vom G-BA festgelegten zVT.

Endpunkte:

Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten:

Für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Erwachsenen Patienten wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte, die auch in den eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) erhoben wurden, in diesem Nutzendossier dargestellt:

Morbidität:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- EQ-5D
  - Utility Score
  - VAS

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Erkrankungen des Nervensystems
  - Psychiatrische Erkrankungen
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
  - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege
  - Hautausschlag
- Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48

- Knochenspezifische Biomarker
  - Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BSAP)
  - Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP)
  - CTx
  - Osteocalcin
- Vitamin D

Vorbehandelte erwachsene Patienten:

Für die Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen Patienten wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte, die in der eingeschlossenen RCT erhoben und in den zugänglichen Quellen berichtet wurden, in diesem Nutzendossier dargestellt:

Morbidität:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 48 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studientypen:

Es werden Ergebnisse aus RCT herangezogen, da bereits bekannt ist, dass solche für Teilpopulationen dieser Nutzenbewertung vorliegen und damit Evidenz der höchsten Qualitätsstufe als Bewertungsgrundlage verwendet werden kann.

Für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten standen zwei RCT zur Bewertung des Zusatznutzens zur Verfügung und wurden eingeschlossen: GEMINI-1 und GEMINI-2.

Für vorbehandelte erwachsene Patienten stand eine RCT zur Verfügung, die ebenfalls eingeschlossen wurde. Für diese RCT (ASPIRE) standen Ergebnisse aus einer Publikation bzw. in Ergänzung aus den Ergebnis-Darstellungen aus dem US-amerikanischen Studien-

Register zur Vefügung. Daher werden für die Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten nur die Endpunkte dargestellt werden, die diesen Quellen zu entnehmen sind.

Für alle anderen Teilpopulationen konnte keine RCT-Evidenz identifiziert werden. Es ergibt sich auch keine Möglichkeit zu einer bewertungsrelevanten Evidenzdarstellung, wie beispielsweise ein indirekter Vergleich, da Daten bei jugendlichen Patienten im Indikationsgebiet mit der hier zu bewertenden Kombinationsbehandlung DTG/3TC nicht vorliegen.

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.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von DTG/3TC wird anhand der Studien dargestellt, die die Kriterien in den nachfolgenden Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 erfüllen. Auf Grundlage dieser festgelegten Kriterien erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien. Im Anschluss an Tabelle 4-8 werden die einzelnen Kriterien begründet.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – nicht vorbehandelte Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte Jugendliche und/oder Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, und die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	Dolutegravir + Lamivudin 50 mg + 300 mg einmal täglich	E2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichstherapie	Rilpivirin in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin *oder* Dolutegravir in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion – vorbehandelte Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Vorbehandelte Jugendliche und/oder Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, und die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	Dolutegravir + Lamivudin 50 mg + 300 mg einmal täglich	E2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichstherapie	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen (bei Patienten ohne Umstellungsindikation ist diese Vergleichstherapie bei Fortführung der individuellen Vortherapie gegeben)	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7

Begründung der einzelnen Kriterien:

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d.h. der Population, die durch die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels umfasst ist. Dies sind laut Indikation Jugendliche ab 12 Jahren mit mind. 40 kg Körpergewicht und Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen. Zusätzlich wird eine Unterscheidung vorgenommen, ob identifizierte relevante RCT Aussagen für die Teilpopulationen der nicht vorbehandelten oder der vorbehandelten Patienten mit oder ohne Umstellungsindikation liefern sowie eine Beurteilung bzgl. Jugendlicher oder Erwachsener.

Intervention:

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels für die zugelassene Indikation. Demnach ist die orale Einnahme der Festkombination aus Dolutegravir/Lamivudin 50 mg/300 mg einmal täglich vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Bezüglich der Teilpopulationen (nicht vorbehandelte bzw. vorbehandelte Jugendliche bzw. Erwachsene, jeweils mit oder ohne Umstellungsindikation) ergeben sich folgende Vergleichstherapien. Diese entsprechen jeweils der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

- **Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten**: Die Vergleichstherapie besteht aus folgenden Therapieoptionen:
  - Rilpivirin in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  oder

  - Dolutegravir in Kombination mit Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  und entspricht damit der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten**: Die Vergleichstherapie besteht aus folgenden Therapieoptionen:
  - Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

  oder

- Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

und entspricht damit der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie besteht in der Fortführung der bisherigen Therapie und entspricht damit als individuelle antiretroviralen Therapieoption der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie entspricht einer individuellen antiretroviralen 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. Dies entspricht der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte jugendliche Patienten ohne Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie besteht in der Fortführung der bisherigen Therapie und entspricht damit als individuelle antiretroviralen Therapieoption der vom G-BA festgelegten zVT.

- **Vorbehandelte jugendliche Patienten mit Umstellungsindikation**: Die Vergleichstherapie entspricht einer individuellen antiretroviralen 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. Dies entspricht der vom G-BA festgelegten zVT.

Endpunkte:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten, welche die Morbidität, Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Indikationsgebiet beschreiben. Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp/Publikationstyp:

Es wird ausschließlich nach randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, um den höchstmöglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen. Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf klinischen Studienberichten oder Primärpublikationen. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern diese zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

Studiendauer:

Studien mit einer Dauer von mindestens 48 Wochen werden für das vorliegende Indikationsgebiet als ausreichend angesehen, um insbesondere das Absenken der Viruslast zur Beurteilung der Wirksamkeit adäquat abbilden zu können. Dies entspricht auch der Vorgabe in den Leitlinien der europäischen Zulassungsbehörde sowie dem Beratungsergebnis des G-BA (6, 12).

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.

Am 02.05.2019 wurde eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Hierfür wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter (13) für die Suche nach RCT angewendet.

Es wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

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

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

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

Am 02.05.2019 erfolgte eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet. Diese wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO (ICTRP)
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)
- PharmNet.Bund.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

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

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (siehe Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Vorliegen der Volltexte wurden diese erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen, falls sie als relevant eingestuft wurden. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Dasselbe Vorgehen wurde für die Treffer aus den Studienregistern angewendet. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

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.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien erfolgte gemäß den Vorgaben des CONSORT-Statements und ist in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt 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.

Charakteristika der Studienpopulationen:

Die Patientencharakteristika werden anhand demographischer Angaben sowie der Krankheitslast jeweils zu Studienbeginn beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- Abstammung
- Ethnie
- Region (nur für RCT mit nicht vorbehandelten Patienten)
- Baseline-Viruslast (nur für RCT mit nicht vorbehandelten Patienten)
- Baseline CD4+ Zellzahl
- CDC Kategorie zu Studienbeginn (nur für RCT mit nicht vorbehandelten Patienten)
- Dauer ART-Vortherapie (nur für RCT mit vorbehandelten Patienten)
- Klasse der ART-Vortherapie (nur für RCT mit vorbehandelten Patienten)

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten:

Als patientenrelevante Endpunkte werden Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit/Verträglichkeit und Mortalität dargestellt. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden berichtet (jeweils für die Endpunkte, für die entsprechend der Evidenzbasis je Patiententeilpopulation Daten verfügbar sind):

Morbidität:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48

  Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt das virologische Ansprechen (Absinken der Viruslast unter 50 Kopien/ml) bzw. Versagen (Anstieg der Viruslast über 50 Kopien/ml) als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen insbesondere der Einzelsubstanz Dolutegravir (14) und weiteren Bewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet anerkannt (z.B. kürzlich durchgeführte Bewertungen zu Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid, Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid oder Dolutegravir/Rilpivirin (15-17)). Das Absinken der Viruslast gilt als allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (12, 18, 19).

  Die klinischen Studien im Anwendungsgebiet der HIV-Infektion sind generell seit Verfügbarkeit von hocheffektiven antiretroviralen Therapien (HAART) nicht mehr dafür ausgelegt, einen Effekt hinsichtlich verhinderter AIDS-definierender Ereignisse zu belegen. Hierfür sind die Ereignishäufigkeiten bei diesem langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf im Rahmen einer Studiendauer von beispielsweise 48 Wochen nicht ausreichend. Insbesondere im für die hier zu bewertende Indikation vorliegenden Studientyp treten im eingeschlossenen Patientenkollektiv AIDS-definierende Ereignisse und/oder Todesfälle besonders selten auf. Die in klinischen Studien erhobenen Endpunkte „Viruslast < 50 Kopien/ml“ bzw. „Viruslast ≥ 50 Kopien/ml“ besitzen einen deutlich höheren prädiktiven Wert bzgl. der Verhinderung von AIDS-definierenden Ereignissen und Todesfällen, da er über die unmittelbare Studiendauer hinaus validierte Vorhersagen erlaubt.

- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

  Die CD4+ Zellzahl ist ein gut validierter Surrogatendpunkt für den immunologischen Status des Patienten. So zeigt die Veränderung der CD4+ Zellzahl das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Daher sollte die CD4+ Zellzahl stets zusammen mit der Viruslast im Rahmen der Diagnostik und der Therapieplanung untersucht werden (12, 20). Bei Werten unter 200 /µl steigt u.a. das Risiko des Auftretens AIDS-definierender Erkrankungen (21).

Lebensqualität:

- Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48

  Der EQ-5D ist unmittelbar patientenrelevant, da er vom Patienten selbst berichtet wird und dessen Lebensqualität widerspiegelt.

  Der EQ-5D ist ein allgemein einsetzbares Standardinstrument zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (http://www.euroqol.org). Die Lebensqualität wird anhand von fünf Dimensionen (Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) abgefragt. Die Lebensqualität wird durch einen gewichteten Summenscore der fünf Dimensionen (*Utility Score*) (22) und mittels einer visuellen Analogskala (VAS), die den gesamtheitlichen Gesundheitszustand misst (23), abgebildet.

Sicherheit/Verträglichkeit:

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

- Mortalität bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48:

  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Erkrankungen des Nervensystems
  - Psychiatrische Erkrankungen
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
  - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege
  - Hautausschlag

  Die o.g. Ereignisse von speziellem Interesse bzgl. der Sicherheit/Verträglichkeit wurden ausgewählt, um einerseits das Sicherheits-/Verträglichkeitsprofil von

Dolutegravir/Lamivudin abbilden zu können und andererseits relevante Ereigniskategorien der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigen zu können.

- Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48

  Das CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) hat 2014 eine Einteilung der HIV-Infektion definiert, die das Fortschreiten der Infektion bzw. Erkrankung in vier Klassen (0 bis 3) einteilt (24). Klasse 0 steht hierbei für das frühe Infektionsstadium, bei welchem ein negativer HIV-Laborbefund ≤ 180 Tage vor dem positiven HIV-Laborbefund vorlag. Die Klassen 1 bis 3 sind jeweils durch die CD4+ Zellzahl bzw. das Vorliegen von mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung definiert (24). Für Patienten ab 6 Jahren gelten folgende Kriterien:

  - Klasse 1: CD4+ Zellzahl ≥ 500/µl oder ≥ 26 % der gesamten Leukozytenzahl

  - Klasse 2: CD4+ Zellzahl 200 - 499/µl oder 14 % bis 25 % der gesamten Leukozytenzahl

  - Klasse 3: CD4+ Zellzahl < 200/µl oder < 14 % der gesamten Leukozytenzahl oder Vorliegen mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung.

  Die CDC-Klassifikation ist unmittelbar patientenrelevant, da sie das Fortschreiten der Erkrankung bzw. den Schweregrad der Patienten abbildet.

Knochenspezifische Biomarker:

Ergebnisse zu den folgenden Biomarkern werden dargestellt:

- Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BSAP)
- Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP)
- type 1 collagen cross-linked C-telopeptide (CTx)
- Osteocalcin

Diese Biomarker beschreiben den Knochenumsatz und sind damit Paramter der Knochengesundheit. Dadurch stehen sie im Zusammenhang mit einem Verlust an Knochenmineraldichte (hier nicht bestimmt) und somit mit dem Risiko für Knochenfrakturen. Daher werden klinisch relevante Effekte bezüglich dieser knochenspezifischen Biomarker als patientenrelevant angesehen.

Vitamin D:

- Vitamin D

In dem Zusammenhang wurde auch der Vitamin D- Spiegel bestimmt, der selbst kein Paramter des Knochenumsatzes ist. Jedoch trägt ein ausreichender Vitamin D-Spiegel zur Erhaltung der Knochenmineraldichte bei.

Darstellung der Effektschätzer:

Sowohl innerhalb als auch zwischen den eingeschlossenen Studien werden einheitliche Operationalisierungen zur Darstellung der Ergebnisse verwendet. Die Definition der Operationalisierung für die einzelnen Endpunkte pro Studie befindet sich jeweils in den entsprechenden Abschnitten der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte das relative Risiko inklusive des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Zudem wird das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der relativen Risiken statt.

Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorliegen, werden durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95%-Konfidenzintervalle) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für solche Endpunkte die Ergebnisse anstatt mittels der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges‘ g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte werden weitestgehend mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) ausgewertet. Welche Methodik im Einzelnen jeweils angewendet wird und nach welchen Variablen im Einzelfall adjustiert wird, ist in den jeweiligen Operationalisierungen angegeben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] 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

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

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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.

Für jeden Endpunkt werden studienübergreifend Meta-Analysen durchgeführt, sofern zu mehr als einer RCT Ergebnisse vorliegen und diese eine zumindest weitgehend identische Operationalisierung aufweisen. Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten werden in den Meta-Analysen mittels relativer Risiken und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben und interpretiert. Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete Relevanzschwellen vorliegen – durch Mittelwertsdifferenzen (inklusive deren 95%-Konfidenzintervalle) meta-analytisch zusammengefasst. Bei Fehlen geeigneter Relevanzschwellen werden die Ergebnisse der Meta-Analysen mittels des standardisierten Effektmaßes Hedges' g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) dargestellt.

Die Meta-Analysen werden sowohl mit festen als auch mit zufälligen Effekten berechnet. Die Modelle mit festen Effekten folgen der gängigen Inversen-Varianz Methodik, Modelle mit zufälligen Effekten der Methodik von DerSimonian & Laird (25). Die Analyse erfolgte mit der Software *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat™, USA), Version 2.2.064. In Fällen, in denen in einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich des jeweiligen Endpunkts aufgetreten sind, wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur für die betreffenden Zellen addiert.

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

Liegen für alle Studienarme keine Ereignisse vor, wird für den entsprechenden Endpunkt keine Meta-Analyse berechnet.

Als Basis für die Berechnung der Meta-Analysen werden die adjustierten Effektschätzer und Konfidenzintervallgrenzen herangezogen, die aus den eigens für diese Nutzenbewertung angestellten Zusatzanalysen resultieren. In den wenigen Fällen, in denen kein relatives Risiko durch die angewandten, statistischen Modelle berechnet werden konnte, werden die puren Ereigniszahlen (ohne Adjustierung, ggf. mit Kontinuitätskorrektur) zur Berechnung der Meta-Analyse verwendet. Abweichungen zwischen den Schätzern auf Studienebene zwischen den Forest-Plots und den Zusatzanalysen können sich durch gerundete Angaben ergeben, die bei der Berechnung der Meta-Analysen verwendet werden und als Folgeerscheinung unvermeidbar sind.

Das Ausmaß der statistischen Heterogenität wird anhand der I^2-Statistik beurteilt. Hierbei wird ein $I^2 \leq 50$ % als gering, $> 50 - 75$ % als mäßig und ≥ 75 % als hoch heterogen interpretiert (26). Zusätzlich wird der p-Wert der Q-Statistik angegeben.

Gemäß den Vorgaben des Methodenpapiers 5.0 des IQWiG (27) werden bei Vorliegen von wenigen Studien (hier n=2), die zudem homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik sind, zur Interpretation des Zusatznutzens die Meta-Analysen mit festen Effekten herangezogen. Im Falle von starker Heterogenität wird zusätzlich zur Berechnung nach DerSimonian & Laird, das Konfidenzintervall nach der Knapp-Hartung-Methode (28) angegeben, welches sich jedoch nur für die nicht-adjustierten relativen Risiken berechnen lässt. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass nötige Detailangaben in den Ergebnissen der Zusatzanalysen für die adjustierten Effektschätzer nicht vorliegen. Ergebnisse der Knapp-Hartung-Methode wurden mittels der Software R (https://www.R-project.org/), Version 3.4.1, und dem zugehörigen Programm-Paket „metafor“ berechnet.

Für die geschilderte Situation (Vorliegen von zwei homogenen und spezifisch dafür geplanten RCT) erfolgt in der Situation von Meta-Analysen mit hoher Heterogenität die Interpretation nicht auf Basis der Meta-Analyse, sondern durch eine zusammenfassende Diskussion der Evidenz beider Einzelstudien. Methodisch ist es angezeigt, den eventuellen Übergang von der Betrachtung einer Meta-Analyse mit festen Effekten zu einer mit zufälligen Effekten nicht von der konkreten Heterogenität, sondern von der Studiensituation abhängig zu machen. Zusätzlich ist es jedoch aus methodischen Überlegungen heraus ebenfalls unumstritten, dass die Interpretation einer Meta-Analyse mit festen Effekten bei hoher Heterogenität nicht adäquat ist. (27)

Mittels Forest-Plots werden die Ergebnisse der Meta-Analysen grafisch dargestellt. In diesen Darstellungen sind sowohl die Einzelstudienergebnisse als auch die gepoolten Schätzer (mit festen und zufälligen Effekten) abgebildet.

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.

Für den Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 werden zwei Sensitivitätsanalysen zur primären Studienauswertung mittels des Snapshot Algorithmus berechnet und berichtet.

Sensitivitätsanalyse 1:

Patienten, die zu Woche 48 fehlende Werte für die Viruslast haben, werden aus der Analyse ausgeschlossen. Als Effektschätzer werden adjustierte (nach CD4+ Zellzahl und Viruslast jeweils zu Baseline) relative Risiken, Odds Ratios und Risikodifferenzen inkl. der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle sowie p-Werte angegeben.

Sensitivitätsanalyse 2:

Für Patienten, die keine Angabe zur Viruslast zu Woche 48 haben oder die die Studie vorzeitig beendet hatten (außer aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod) und die einen Viruslastwert < 50 Kopien/ml zu Woche 36 dokumentiert hatten, werden Werte entsprechend der Responderraten (ohne diese Patienten) in den jeweiligen Behandlungsarmen imputiert. Die Varianz berechnet sich hierfür nach der *data-set re-sizing* Methode W3 basierend auf Higgins et al. 2008 (29). Als Effektschätzer werden relative Risiken, Odds Ratios und Risikodifferenzen inkl. der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle sowie p-Werte angegeben.

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.

Folgende Subgruppenfaktoren wurden für die Teilpopulation nicht vorbehandelter erwachsener Patienten analysiert:

- Alter (< 35 Jahre / ≥ 35 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Ethnizität (weiß / nicht-weiß)
- Region (Nordamerika / Europa / Sonstige)
- Baseline CD4+ Zellzahl (≤ 200 / > 200 Zellen pro mm^3)
- Baseline Viruslast (≤ 100.000 / > 100.000 Kopien/ml)

Diese Subgruppen waren mit Ausnahme der Regionen *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt, „Baseline CD4+ Zellzahl“ und „Baseline Viruslast“ waren zudem stratifizierende Randomisierungsvariablen. Der Subgruppenfaktor „Region“ wurde gemäß den Dossieranforderungen zusätzlich mit in die Analysen aufgenommen. Die CD4+ Zellzahl sowie die Viruslast bei Baseline gelten als Faktoren für den Schweregrad der Erkrankung.

Der Trennpunkt des quantitativen Merkmals „Alter“ (35 Jahre) wurde ebenfalls *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt. Für Endpunkte mit sehr seltenen Ereignissen (siehe Allgemeine Methoden 5.0 des IQWiG, (27)) werden keine Subgruppenergebnisse berichtet.

Interaktionstests werden studienübergreifend mittels des p-Werts der Q-Statistik über die Meta-Analysen berechnet. Dies erfolgte mit Hilfe der Software *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat™, USA), Version 2.2.064.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls im entsprechenden Fall ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt, d.h. der Interaktionstest einen p-Wert von < 0,05 zeigt (27). Die p-Werte der Interaktionstests für jeden untersuchten Subgruppenfaktor (pro Endpunkt) werden jedoch vollständig in Abschnitt 4.3.1.3.24 angegeben.

Für alle anderen Patiententeilpopulationen lagen entweder gar keine Daten aus RCT bzw. keine Subgruppenanalyse (für eine nicht von ViiV Healthcare gesponserte RCT) vor, so dass dafür keine Subgruppenanalysen dargestellt werden können.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

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

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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 untersuchen[12].

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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
nicht vorbehandelte erwachsene Patienten					
204861 GEMINI-1	ja	ja	laufend	148 Wochen	Dolutegravir + Lamivudin (DTG + 3TC), Dolutegravir + Tenofovirdisoproxil /Emtricitabin (DTG + TDF/FTC)
205543 GEMINI-2	ja	ja	laufend	148 Wochen	Dolutegravir + Lamivudin (DTG + 3TC), Dolutegravir + Tenofovirdisoproxil /Emtricitabin (DTG + TDF/FTC)
vorbehandelte erwachsene Patienten					
204862 TANGO	ja	ja	laufend	200 Wochen	Dolutegravir + Lamivudin (DTG + 3TC), ART mit Tenofoviralafenamid als NRTI (TAF-basierte ART)

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

Obige Tabelle gibt den Studienstatus zum 02.05.2019 wider.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
TANGO	Studie läuft noch, es liegen noch keine Daten zu Woche 48 vor.

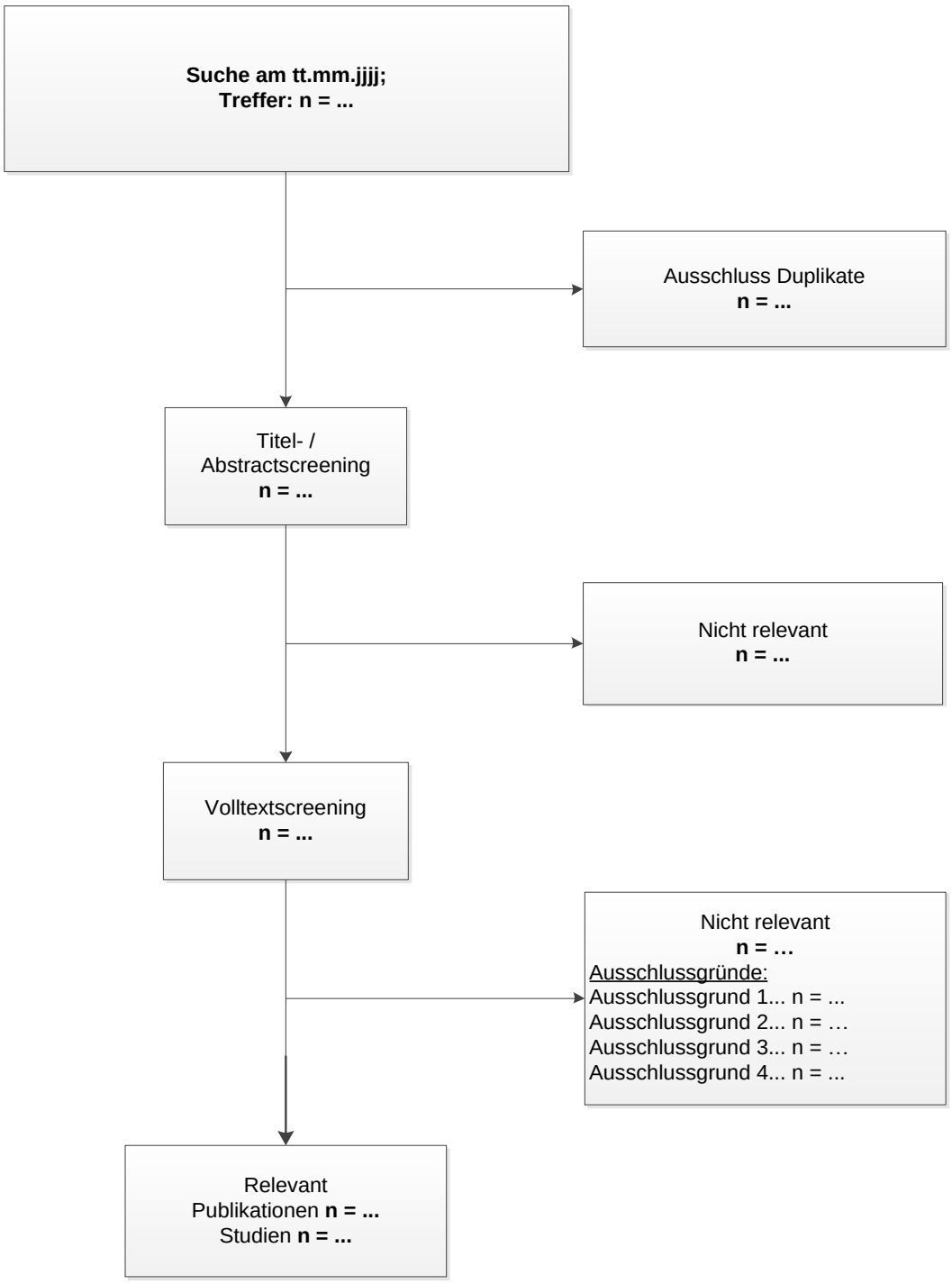
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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 Ausscllussgrunds 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.


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

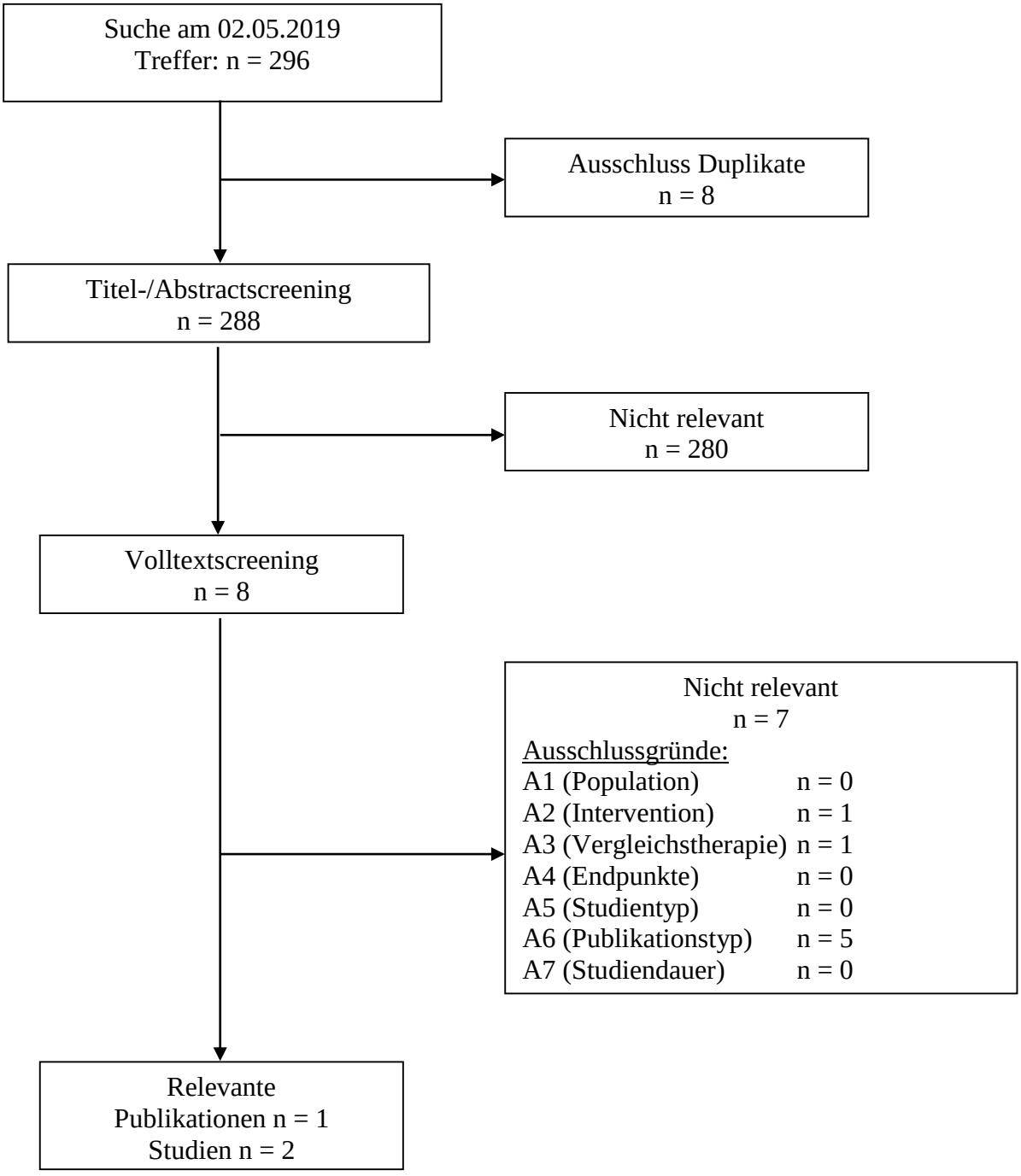


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – nicht vorbehandelte Patienten

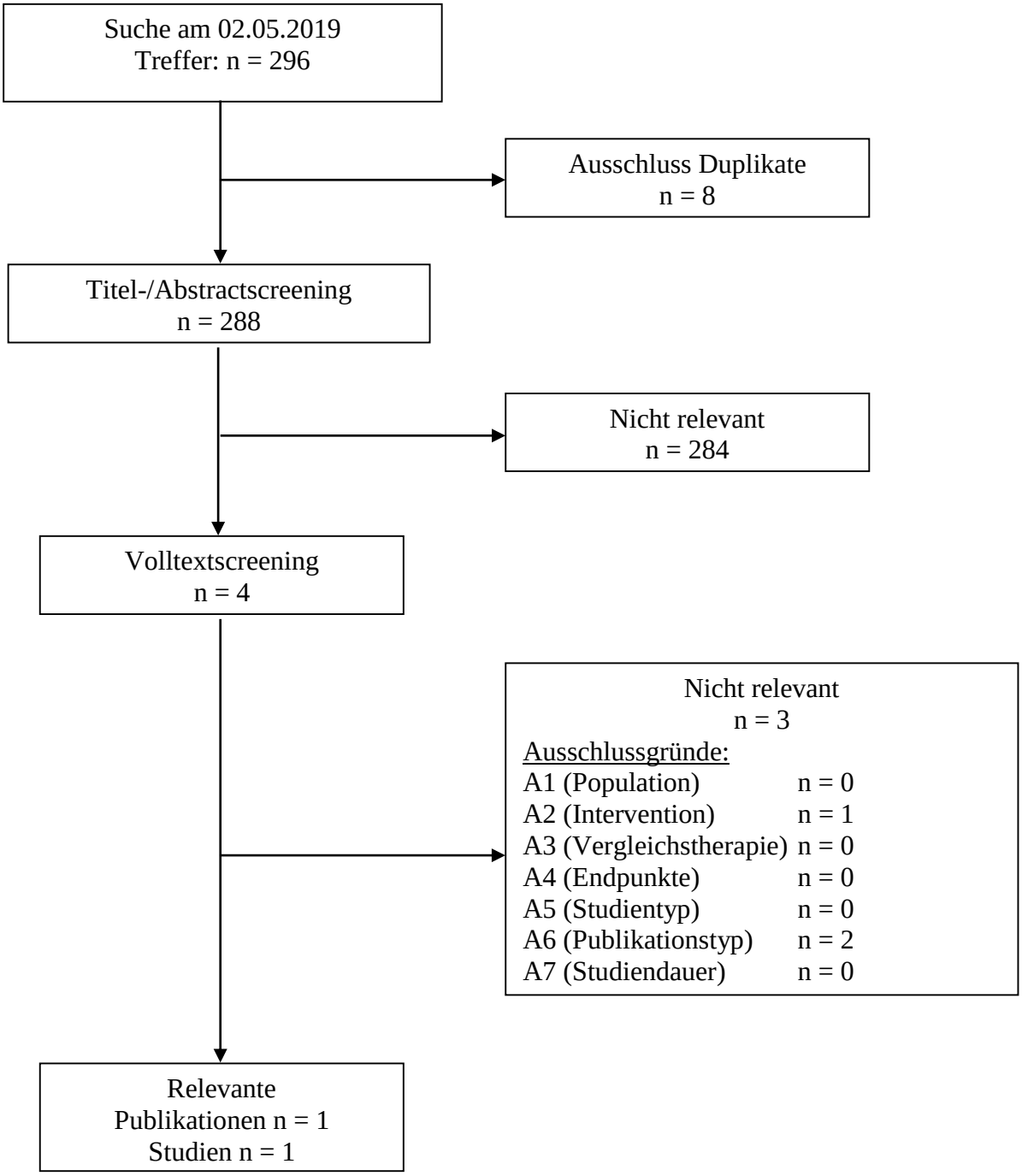


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vorbehandelte Patienten

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 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
nicht vorbehandelte erwachsene Patienten				
204861 GEMINI-1	clinicaltrials.gov [NCT02831673] (30) ICTRP (31, 32) EUCTR (33) Pharmnet.Bund (34)	ja	ja (35)	laufend
205543 GEMINI-2	clinicaltrials.gov [NCT02831764] (36) ICTRP (37, 38) EUCTR (39) Pharmnet.Bund (40)	ja	ja (35)	laufend
vorbehandelte erwachsene Patienten				
ASPIRE	clinicaltrials.gov [NCT02831764] (41) ICTRP (42)	nein	ja (7)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 02.05.2019 durchgeführt.

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 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
nicht vorbehandelte erwachsene Patienten						
204861 GEMINI-1	ja	ja	nein	ja (43)	ja (30-34)	ja (35)
205543 GEMINI-2	ja	ja	nein	ja (44)	ja (36-40)	ja (35)
vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation						
ASPIRE	nein	nein	ja	nein	ja (41, 42)	ja (7)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
nicht vorbehandelte erwachsene Patienten						
204861 GEMINI-1	RCT, doppelblind, parallel, Nichtunterlegenheits-studie	Erwachsene HIV-1 Patienten, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind.	DTG + 3TC (n=359) DTG + TDF/FTC (n=360)	Doppelblinde Phase (Tag 1 bis Woche 96): Auswertung des primären Endpunkts zu Woche 48 *Open Label* Phase: Woche 96 bis Woche 148	87 Zentren in 18 Ländern weltweit: Argentinien, Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, USA, UK seit 07/2016 laufend (Datenbankschluss für 48 Wochen-Auswertung: 05/2018)	Anteil Patienten mit Viruslast <50 Kopien/ml zu 48 Wochen; Zeit bis zum virologischen Erfolg, CD4-Zellzahl , Krankheitsprogres-sion, Resistenzentwicklung, Lebensqualität, Laborwerte, unerwünschte Ereignisse
205543 GEMINI-2	RCT, doppelblind, parallel, Nichtunterlegenheits-studie	Erwachsene HIV-1 Patienten, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind.	DTG + 3TC (n=360) DTG + TDF/FTC (n=362)	Doppelblinde Phase (Tag 1 bis Woche 96): Auswertung des primären Endpunkts zu Woche 48 *Open Label* Phase: Woche 96 bis Woche 148	104 Zentren in 18 Ländern weltweit: Argentinien, Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Schweiz, Taiwan, USA, UK	Anteil Patienten mit Viruslast <50 Kopien/ml zu 48 Wochen; Zeit bis zum virologischen Erfolg, CD4-Zellzahl , Krankheitsprogres-sion, Resistenzentwicklung, Lebensqualität,

					seit 07/2016 laufend (Datenbankschluss für 48 Wochen-Auswertung: 05/2018)	Laborwerte, unerwünschte Ereignisse
vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation						
ASPIRE	RCT, offen, parallel, Nichtunterlegenheits-studie	Vorbehandelte Erwachsene HIV-1 Patienten	DTG + 3TC (n=45) Vergleichsarm: weitergeführte ART (eine vom DHHS empfohlene bzw. alternative ART aus drei Substanzen) (n=45)	48 Wochen	multizentrische Studie in den USA Studienbeginn: Dezember 2014 Studienende: September 2017	Virologisches Versagen zu Woche 48; Anteil Patienten mit Viruslast <20, <50 und < 200 Kopien/ml zu 48 Wochen, CD4-Zellzahl , Resistenzentwicklung, Laborwerte, unerwünschte Ereignisse, Adhärenz
Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, DHHS = Department of Health and Human Services						

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
nicht vorbehandelte erwachsene Patienten			
204861 GEMINI-1	DTG 50 mg einmal täglich eine Tablette + 3TC 300 mg einmal täglich eine Tablette	DTG 50 mg einmal täglich eine Tablette + TDF/FTC 300 mg/200 mg als Fixkombination einmal täglich eine Tablette	
205543 GEMINI-2	DTG 50 mg einmal täglich eine Tablette + 3TC 300 mg einmal täglich eine Tablette	DTG 50 mg einmal täglich eine Tablette + TDF/FTC 300 mg/200 mg als Fixkombination einmal täglich eine Tablette	
vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation			
ASPIRE	DTG 50 mg einmal täglich eine Tablette + 3TC 300 mg einmal täglich eine Tablette	Weiterführen der bestehenden ART (eine vom DHHS empfohlene bzw. alternative ART aus drei Substanzen)	

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, DHHS = Department of Health and Human Services

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten [ITT-E Population]

Studie	**204861 GEMINI-1**		**205543 GEMINI-2**	
	DTG + 3TC N=356	**DTG + TDF/FTC N=358**	**DTG + 3TC N=360**	**DTG + TDF/FTC N=359**
Geschlecht, n (%)				
männlich	297 (83)	306 (85)	306 (85)	313 (87)
weiblich	59 (17)	52 (15)	54 (15)	46 (13)
Alter [Jahre], Median [Min - Max]	32,0 [18-69]	33,0 [18-66]	32,0 [18-72]	33,0 [18-70]
Alter, n (%)				
< 35 Jahre	211 (59)	205 (57)	209 (58)	203 (57)
35 bis < 50 Jahre	116 (33)	107 (30)	115 (32)	122 (34)
≥ 50 Jahre	29 (8)	46 (13)	36 (10)	34 (9)
Abstammung, n (%)				
hispanisch/lateinamerikanisch	120 (34)	111 (31)	95 (26)	121 (34)
andere	236 (66)	247 (69)	265 (74)	238 (66)
Ethnie, n (%)				
weiß	243 (68)	248 (69)	237 (66)	249 (69)
afrikanisch/afrikanisch-amerikanisch	44 (12)	36 (10)	55 (15)	40 (11)
asiatisch	37 (10)	42 (12)	34 (9)	30 (8)
andere	32 (9)	32 (9)	34 (9)	40 (11)
Region, n (%)				
Nordamerika	76 (21)	70 (20)	74 (21)	74 (21)
Europa	154 (43)	169 (47)	183 (51)	176 (49)
andere	126 (35)	119 (33)	103 (29)	109 (30)
Baseline Viruslast, n (%)				

< 1.000 Kopien/ml	6 (2)	3 (<1)	7 (2)	6 (2)
1.000 bis < 10.000 Kopien/ml	76 (21)	93 (26)	89 (25)	74 (21)
10.000 bis < 50.000 Kopien/ml	142 (40)	140 (39)	140 (39)	141 (39)
50.000 bis < 100.000 Kopien/ml	58 (16)	46 (13)	58 (16)	61 (17)
100.000 bis < 500.000 Kopien/ml	70 (20)	69 (19)	57 (16)	69 (19)
≥ 500.000 Kopien/ml	4 (1)	7 (2)	9 (3)	8 (2)
Baseline CD4+ Zellzahl [pro mm^3], n (%)				
< 50	5 (1)	4 (1)	3 (<1)	5 (1)
50 bis < 200	26 (7)	25 (7)	29 (8)	20 (6)
200 bis < 350	92 (26)	79 (22)	87 (24)	87 (24)
350 bis < 500	99 (28)	120 (34)	105 (29)	108 (30)
≥ 500	134 (38)	130 (36)	136 (38)	139 (39)
CDC-Kategorie zu Baseline, n (%)				
Klasse 0	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
Klasse 1	128 (36)	126 (35)	129 (36)	137 (38)
Klasse 2	194 (54)	204 (57)	198 (155	189 (53)
Klasse 3	33 (9)	28 (8)	33 (9)	32 (9)
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, Min = Minimum, Max = Maximum				

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umtellungsindikation [ITT-E Population]

Studie	**ASPIRE**	
	DTG + 3TC N=44	**weitergeführte ART N=45**
Geschlecht, n (%)		
männlich	39 (89)	39 (87)
weiblich	5 (11)	6 (13)
Alter [Jahre], Median [Min - Max]	46 [37-56]	50 [41-53]
Abstammung, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	8 (18)	5 (11)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	35 (80)	40 (89)
unbekannt	2 (2)	0 (0)
Ethnie, n (%)		
weiß	23 (52)	29 (64)
schwarz oder afrikanisch-amerikanisch	19 (43)	15 (33)
asiatisch	2 (5)	1 (2)
Baseline CD4+ Zellzahl [pro mm^3], Median [Min - Max]	694 [533-1034]	646 [380-819]
Dauer der bisherigen ART-Behandlung [Jahre], Median [Min - Max]	8,28 [3,81-7,49]	6,03 [3,72-7,44]
Art der bisherigen ART, n (%)		
INI-basiert	18 (41)	15 (33)
PI-basiert	14 (32)	15 (33)
NNRTI-basiert	12 (27)	15 (33)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, Min = Minimum, Max = Maximum, ART = antiretrovirale Therapie, INI = Integrase-Inhibitor, PI = Protease-Inhibitor, NNRTI = Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor

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.

GEMINI-Studien:

Die Studienpopulationen nicht vorbehandelter erwachsener Patienten sind bzgl. ihrer generellen Charakteristika und ihrer virologischen bzw. immunologischen Parameter zu Studienbeginn sehr gut zwischen beiden Studien und jeweils über beide Therapiearme balanciert. Dies ist ein Ergebnis des identischen Studiendesigns der beiden Zulassungsstudien GEMINI-1 und GEMINI-2, insbesondere identischer Ein- und Ausschlusskriterien. Die Patienten waren zu Studienbeginn im Median knapp über 30 Jahre alt und virologisch nicht supprimiert. Die Verteilung der Viruslast zu Baseline war sowohl zwischen den Studienarmen als auch über beide Studien hinweg sehr gut vergleichbar. Die Patienten waren überwiegend (> 90 %) der CDC-Klasse 1 oder 2 zuzuordnen.

Aus den beschriebenen Charakteristika der Studienpopulationen der beiden GEMINI-Studien ergibt sich, dass die Studien in Tabelle 4-15 hinsichtlich der Zusatznutzenbewertung ausschließlich und vollständig für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten relevant sind.

Da die Studiendurchführung zum Großteil in Europa und Nordamerika stattfand und da das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht wurden, ist von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

ASPIRE-Studie:

Die vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation in der ASPIRE-Studie sind in beiden Studienarmen hinsichtlich ihrer Charakteristika zu Studien-Baseline sehr gut vergleichbar – soweit dies aus den verfügbaren Angaben aus dem Studienregistereintrag (NCT02831764) hervorgeht. Im DTG + 3TC Studienarm sind die Patienten im Median um ca. 2 Jahre länger antiretroviral vorbehandelt als im Vergleichsarm.

Für jugendliche Patienten (nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten) sowie für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation (lt. Definition des G-BA) liegen hingegen jeweils keine RCT vor, so dass für diese Teilpopulationen keine Evidenzbewertung möglich ist.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
204861 GEMINI-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASPIRE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei allen drei Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte jeweils mittels eines zuvor generierten zufälligen Randomisierungscodes. Die beiden GEMINI-Studien waren verblindet, d.h. sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient hatten keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. Die ASPIRE-Studie war nicht verblindet. Für alle drei Studien existieren des Weiteren keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie keine sonstigen Aspekte, die für ein zusätzliches hohes Verzerrungspotenzial ursächlich wären. Die drei Studien werden daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Das offene Studiendesign der ASPIRE allein führt nicht dazu, dass die Studie generell als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden sollte. Sofern sich dies auf Endpunktebene anders verhält, wird dies individuell bei den entsprechenden Endpunkten begründet sowie im Anhang 4-F diskutiert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**nicht vorbehandelte erwachsene Patienten**		**vorbehandelte erwachsene Patienten**
	untersucht in GEMINI-1	**untersucht in GEMINI-2**	**untersucht in ASPIRE**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	ja	ja	ja
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	ja	ja	nein
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	ja
Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	nein
Mortalität bis Woche 48	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	ja	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	ja	ja	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48	ja	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48	ja	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48	ja	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bis Woche 48	ja	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis Woche 48	ja	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48	ja	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:	ja	ja	nein

Erkrankungen der Nieren und Harnwege bis Woche 48			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48	ja	ja	nein
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48	ja	ja	nein
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	nein
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	nein
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	nein
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	nein
Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Die Responderrate (Rate des virologischen Erfolgs, d.h. VL < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt. Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. In diesem Abschnitt werden die Responder dargestellt, während im nächsten Abschnitt die Non-Responder ausgewertet werden. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn • die Backbone-Therapie laut Protokoll nicht zulässig ist oder • die Backbone-Therapie laut Protokoll zulässig ist, die Entscheidung für die Umstellung jedoch vor oder zum ersten Studienzeitpunkt (unter Studienmedikation) mit Messung der Viruslast getroffen wurde. Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der Snapshot-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Die Responderrate (Rate des virologischen Erfolgs, d.h. VL < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt. Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. In diesem Abschnitt werden die Responder dargestellt, während im nächsten Abschnitt die Non-Responder ausgewertet werden. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn • die Backbone-Therapie laut Protokoll nicht zulässig ist oder • die Backbone-Therapie laut Protokoll zulässig ist, die Entscheidung für die Umstellung jedoch vor oder zum ersten Studienzeitpunkt (unter Studienmedikation) mit Messung der Viruslast getroffen wurde. Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der Snapshot-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤

	100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es sind die Responderraten (Rate des (beibehaltenen) virologischen Erfolgs, d.h. VL < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 dargestellt. Als Effektschätzer werden RR, OR und RD (jeweils unadjustiert) angegeben.

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.

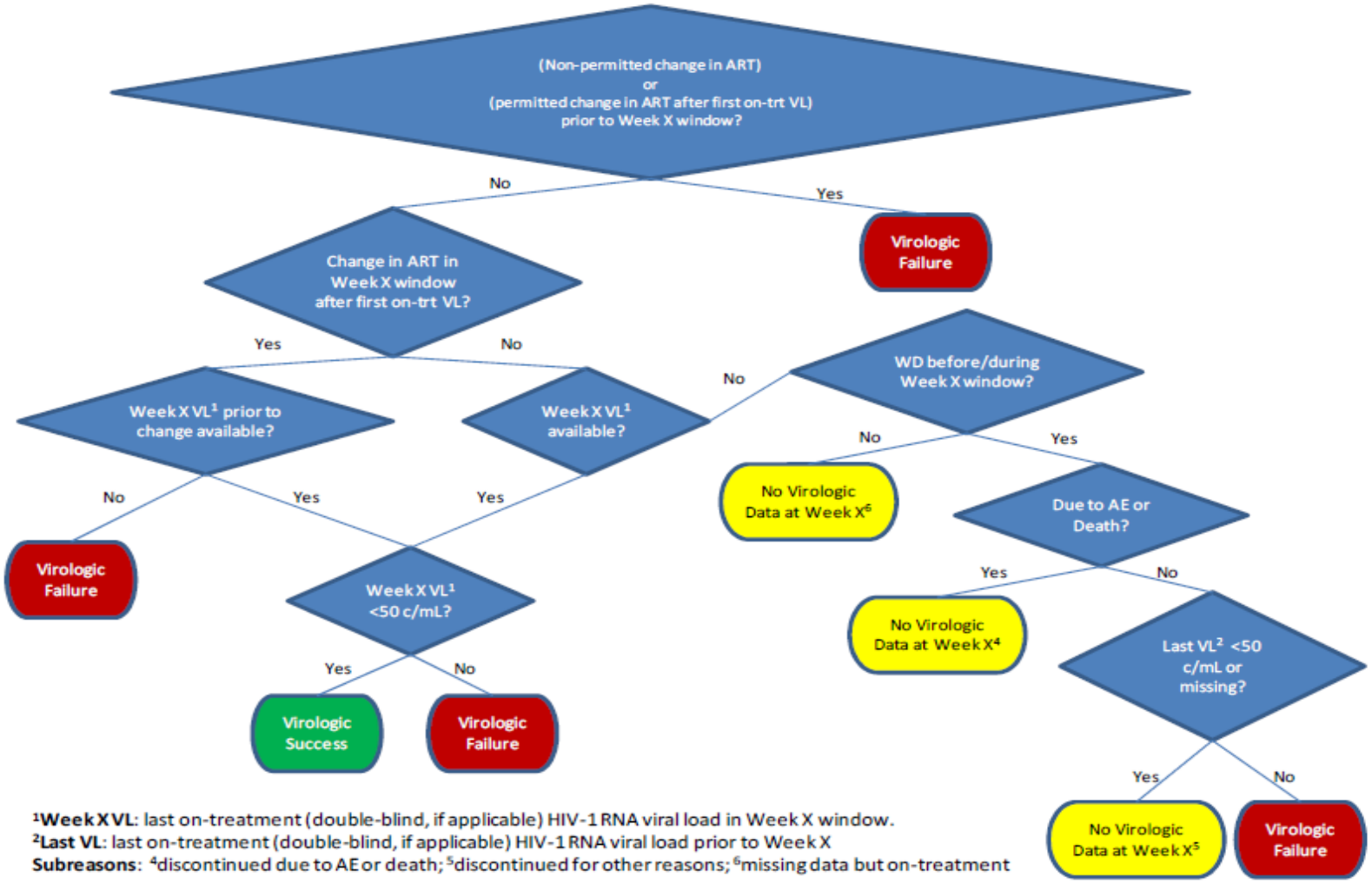


Abbildung 3: Snapshot-Algorithmus

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASPIRE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die eingeschlossenen Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde jeweils verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	320 (90)	332 (93)	0,97 [0,93; 1,02], p=0,210 0,70 [0,41; 1,18], p=0,183 -2,65% [-6,74%; 1,44%], p=0,204
GEMINI-2	360	359	335 (93)	337 (94)	1,00 [0,96; 1,05], p=0,904 0,89 [0,49; 1,62], p=0,712 0,17% [-3,76%; 4,09%], p=0,934

Quellen: Tabellen 2.01 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml, d.h. Patienten mit „virologischem Erfolg“, sind in beiden Studien und in beiden Behandlungsarmen nach 48 Wochen jeweils vergleichbar und mit mind. 90 % sehr hoch. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Das primäre Studienziel, der Beleg der Nicht-Unterlegenheit von DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC bezüglich dieses Endpunkts, ist damit erreicht.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG +3TC vs. weitergeführte ART
ASPIRE	44	45	40 (91)	40 (89)	1,02 [0,89; 1,18], p=0,752 1,25 [0,31; 5,00], p=0,752 2,02% [-10,49%; 14,53%], p=0,752

Quelle: Registereintrag NCT02263326 sowie eigene Berechnungen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit (weiter bestehendem) virologischem Erfolg sind in beiden Studienarmen vergleichbar und liegen bei ca. 90 %. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-23: Meta-Analyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,327	
Modell mit festen Effekten	0,99 [0,96 – 1,01] p=0,342
Modell mit zufälligen Effekten	0,99 [0,96 – 1,01] p=0,342
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen vor und das meta-analytisch geschätzte Konfidenzintervall ist sehr eng. Es ist somit eine sehr gute Vergleichbarkeit von DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC hinsichtlich des virlogischen Erfolgs belegt.

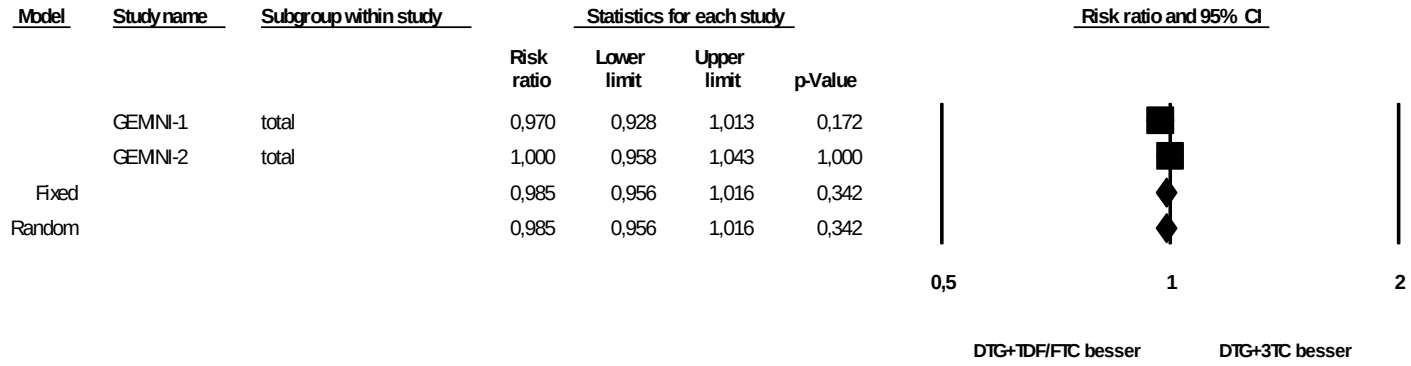


Abbildung 4: Meta-Analyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

Sensitivitätsanalysen:

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1: Patienten ohne Angabe zur Viruslast ausgeschlossen

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	333	338	320 (96)	332 (98)	0,98 [0,95; 1,01], p=0,118 0,44 [0,17; 1,18], p=0,104 -2,29% [-5,02%; 0,45%], p=0,101
GEMINI-2	342	344	335 (98)	337 (98)	1,01 [0,99; 1,03], p=0,471 1,03 [0,35; 2,98], p=0,961 0,76% [-1,34%; 2,86%], p=0,476

Quellen: Tabellen 2.03 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

In der Sensitivitätsanalyse 1, bei der die Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden, die keine Angabe zur Viruslast zu Woche 48 haben, bestätigt sich das oben dargestellte Ergebnis des Snapshot-Algorithmus. Die Raten der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml liegen insgesamt sehr hoch, fast alle Patienten (mindestens 96 %) erfüllen das Kriterium, d.h. tatsächliches virologisches Versagen kommt über 48 Wochen Behandlung nur sehr selten vor. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2: Imputation mittels Responderrate ohne fehlender Werte

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	325 (91)	334 (93)	0,98 [0,94; 1,02], p=0,316 0,75 [0,43; 1,31], p=0,317 -2,00% [-5,91%; 1,91%], p=0,315
GEMINI-2	360	359	337 (94)	339 (94)	0,99 [0,96; 1,03], p=0,644 0,86 [0,47; 1,60], p=0,644 -0,82% [-4,28%; 2,65%], p=0,644

Quellen: Tabellen 2.04 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Auch in der Sensitivitätsanalyse 2, bei der fehlende Werte gemäß der Responderrate der Patienten ohne fehlende Werte ersetzt werden, ergibt sich ein ähnliches Bild wie beim Ergebnis des Snapshot-Algorithmus. Die Raten der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml sind sehr gut vergleichbar und liegen bei über 90%. Auch hier liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Beide durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen sehr deutlich, dass die sehr hohe Übereinstimmung bezüglich der Raten der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml, die sich im Snapshot-Algorithmus gezeigt hatte, bestehen bleibt und lediglich der Absolutwert sich durch die unterschiedlichen Ersetzungsstrategien der beiden Sensitivitätsanalysen vom Snapshot-Algorithmus unterscheidet. Insbesondere durch die auch hinsichtlich der absoluten Erfolgsrate gezeigte, sehr hohe Übereinstimmung zwischen Snapshot-Algorithmus und Sensititvitätsanalyse 2 konnte gezeigt werden, dass „fehlende Werte zu Woche 48“ keine Verzerrung des Ergebnisses des Snapshot-Algorithmus nach sich gezogen haben.

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 Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 – 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 Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Die Rate der Patienten mit virologischem Versagen (≥ 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt. Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. In diesem Abschnitt werden die Non-Responder dargestellt, während im vorhergehenden Abschnitt die Responder ausgewertet werden. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn • die Backbone-Therapie laut Protokoll nicht zulässig ist oder • die Backbone-Therapie laut Protokoll zulässig ist, die Entscheidung für die Umstellung jedoch vor oder zum ersten Studienzeitpunkt (unter Studienmedikation) mit Messung der Viruslast getroffen wurde. Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der Snapshot-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Die Rate der Patienten mit virologischem Versagen (≥ 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt. Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. In diesem Abschnitt werden die Non-Responder dargestellt, während im vorhergehenden Abschnitt die Responder ausgewertet werden. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn • die Backbone-Therapie laut Protokoll nicht zulässig ist oder • die Backbone-Therapie laut Protokoll zulässig ist, die Entscheidung für die Umstellung jedoch vor oder zum ersten Studienzeitpunkt (unter Studienmedikation) mit Messung der Viruslast getroffen wurde. Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der Snapshot-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤

	100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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.

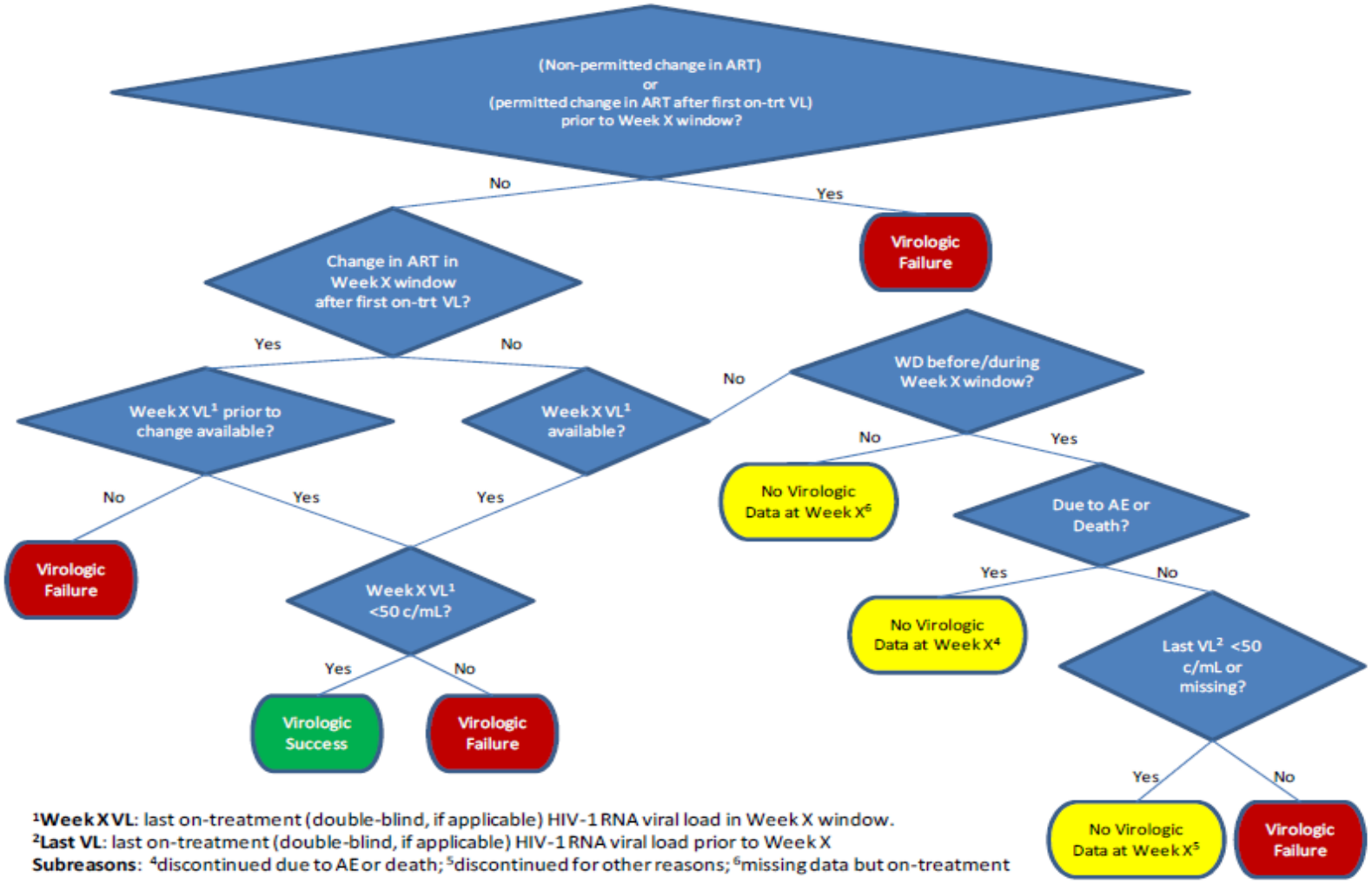


Abbildung 5: Snapshot-Algorithmus

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	13 (4)	6 (2)	2,13 [0,82; 5,53], p=0,118 2,21 [0,83; 5,91], p=0,114 2,12% [-0,45%; 4,96%], p=0,105
GEMINI-2	360	359	7 (2)	7 (2)	0,99 [0,35; 2,77], p=0,978 0,96 [0,33; 2,78], p=0,937 -0,74% [-2,74%; 1,27%], p=0,473

Quellen: Tabellen 2.02 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, d.h. Patienten mit virologischem Versagen, sind in beiden Studien und in beiden Behandlungsarmen nach 48 Wochen jeweils vergleichbar und mit 2 bis 4 % sehr niedrig. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Ergebnisse zum virologischen Versagen wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt lediglich geringe Heterogenität vor (I^2 = 12,2 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-29: Meta-Analyse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=12,2%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,286	
Modell mit festen Effekten	1,50 [0,74 – 3,02] p=0,259
Modell mit zufälligen Effekten	1,49 [0,71 – 3,16] p=0,295

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG + 3TC und DTG + TDF/FTC vor.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	2,130	0,820	5,531	0,120
	GEMINI-2	total	0,990	0,352	2,785	0,985
Fixed			1,498	0,743	3,020	0,259
Random			1,492	0,705	3,155	0,295

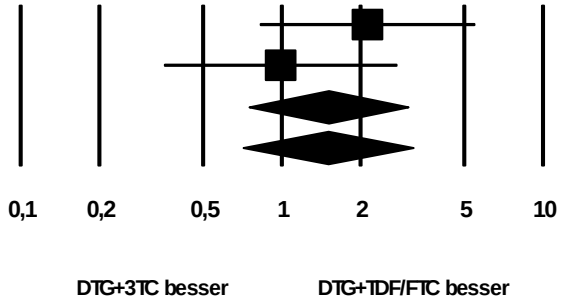


Abbildung 6: Meta-Analyse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.3 Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Die CD4+ Zellzahl wurde zu jedem Studienbesuch bestimmt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Behandlung×Visit und Baseline CD4+ Zellzahl×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
205543 GEMINI-2	Die CD4+ Zellzahl wurde zu jedem Studienbesuch bestimmt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Behandlung×Visit und Baseline CD4+ Zellzahl×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ASPIRE	Es wird die mediane Änderung zwischen Baseline und Woche 48 dargestellt. Als Test für den Unterschied zwischen beiden Behandlungen wird der p-Wert des nichtparametrischen Wilcoxon (Mann-Whitney) Tests angegeben.

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASPIRE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die eingeschlossenen Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde jeweils verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 48**				
	N	**Mittelwert ± SD [/mm³]**	**N**	**Mittelwert ± SD [/mm³]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [/mm³]**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [/mm³] p-Wert**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert**
GEMINI-1						4,55	0,02
DTG + 3TC	356	464,2±222,5	324	687,7±275,5	223,8±178,1	[-23,94; 33,05]	[-0,13; 0,18]
DTG + TDF/FTC	358	453,6±195,6	334	675,3±274,5	217,3±195,4	p=0,754	p=0,755
GEMINI-2						8,55	0,05
DTG + 3TC	360	459,8±216,2	337	688,1±266,4	224,3±166,4	[-17,70; 34,80]	[-0,10; 0,20]
DTG + TDF/FTC	359	469,0±229,2	340	689,8±308,5	216,9±185,7	p=0,523	p=0,527

Quelle: Tabellen 2.05 und 2.06 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Behandlung×Visit und Baseline CD4+ Zellzahl×Visit

Die mittlere Zahl der CD4+ Zellzahl steigt im Studienverlauf über 48 Wochen in beiden Studien und in beiden Therapiearmen um gut 200 Zellen/mm^3 an. Ein sehr geringer Unterschied dieses Anstiegs zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Anstieg unter DTG + 3TC etwas größer als unter DTG + TDF/FTC, Unterschied statistisch nicht signifikant) ist jedoch in dieser beobachteten Größenordnung immunologisch nicht von Bedeutung, womit eine vergleichbare Verbesserung des Immunstatus der Patienten gezeigt wurde.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie **ASPIRE**	**Anzahl der Patienten in der Analyse**	**Mediane Änderung zwischen Baseline und Woche 48 [pro mm^3]** **Median [Min ; Max]**	**p-Wert[a]**
DTG + 3TC	40	39 [-71 ; 188]	p=0,866
weitergeführte ART	43	28 [-36 ; 83]	
Quelle: Registereintrag NCT02263326 sowie eigene Berechnungen [a] Wilcoxon (Mann-Whitney) Test Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, Min = Minimum, Max = Maximum			

Die Zellzahl steigt im Median in beiden Studienarmen leicht an. Die mediane Änderung ist im DTG + 3TC Arm etwas höher als im Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-34: Meta-Analyse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Hedges‘ g **DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC** **[95% KI], p-Wert**
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,824	
Modell mit festen Effekten	0,04 [-0,07 – 0,14] p=0,504
Modell mit zufälligen Effekten	0,04 [-0,07 – 0,14] p=0,504
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

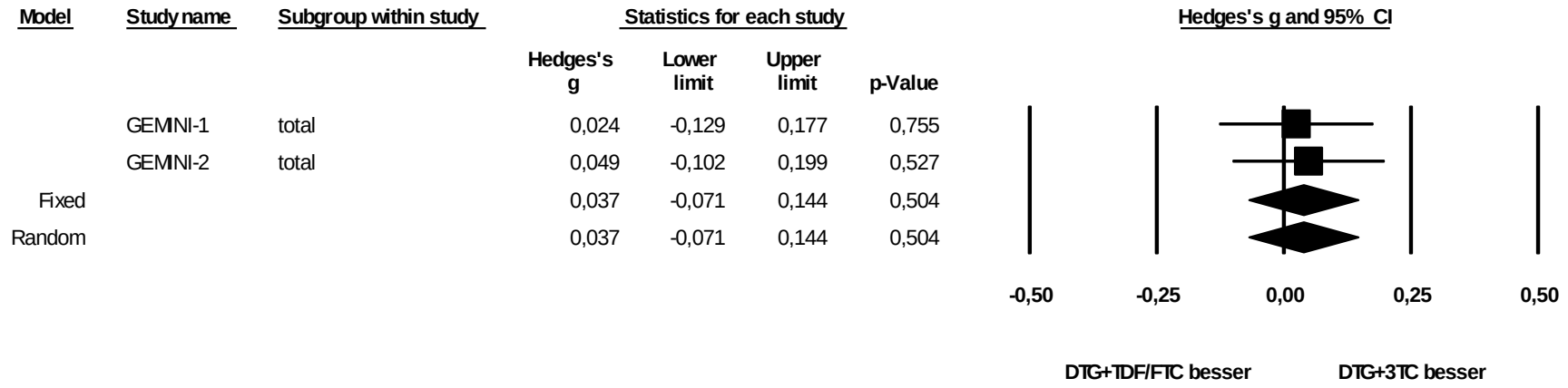


Abbildung 7: Meta-Analyse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.4 Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Der EQ-5D Fragebogen wurde jeweils zu Baseline, zu Woche 4, Woche 24 und Woche 48 von den Patienten ausgefüllt. **Utility Score:** Dargestellt wird hier die mittlere Änderung des gewichteten Summenscores (Utiltiy Score) zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Werte des Summenscores liegen zu den erhobenen Zeitpunkten im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit). **VAS/Thermometer Score:** Des Weiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D (auch als Thermometer Score bezeichnet) dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, als wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Baseline EQ-5D, Behandlung×Visit und Baseline EQ-5D×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
205543 GEMINI-2	Der EQ-5D Fragebogen wurde jeweils zu Baseline, zu Woche 4, Woche 24 und Woche 48 von den Patienten ausgefüllt. **Utility Score:** Dargestellt wird hier die mittlere Änderung des gewichteten Summenscores (Utiltiy Score) zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Werte des Summenscores liegen zu den erhobenen Zeitpunkten im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit). **VAS/Thermometer Score:** Des Weiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D (auch als Thermometer Score bezeichnet) dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, als wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Baseline EQ-5D, Behandlung×Visit und Baseline EQ-5D×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. der Patient als der Erheber des Endpunkts hatte keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 48**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert**
EQ-5D Utility Score							
GEMINI-1						0,0004	0,006
DTG + 3TC	356	0,953±0,07	352	0,962±0,08	0,009±0,08	[-0,01; 0,01]	[-0,14; 0,15]
DTG + TDF/FTC	357	0,935±0,11	352	0,955±0,08	0,018±0,09	p=0,934	p=0,934
GEMINI-2						-0,002	-0,029
DTG + 3TC	360	0,947±0,08	360	0,965±0,08	0,018±0,08	[-0,01; 0,01]	[-0,18; 0,12]
DTG + TDF/FTC	359	0,944±0,10	358	0,966±0,07	0,022±0,09	p=0,703	p=0,702
EQ-5D VAS							
GEMINI-1						1,5	0,16
DTG + 3TC	356	87,4±11,61	352	90,8±10,09	3,5±11,64	[0,1; 2,8]	[0,02; 0,31]
DTG + TDF/FTC	355	84,6±13,93	352	88,4±10,30	3,7±12,80	p=0,031	p=0,031
GEMINI-2						-0,6	-0,07
DTG + 3TC	359	85,6±12,41	360	89,5±9,96	4,0±10,38	[-1,9; 0,6]	[-0,22; 0,07]
DTG + TDF/FTC	359	85,7±12,89	358	90,2±10,58	4,5±11,92	p=0,328	p=0,323

Quelle: Tabellen 5.01 - 5.06 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures, VAS = Visuelle Analogskala

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Baseline EQ-5D, Behandlung×Visit und Baseline EQ-5D×Visit.

Utility Score:

Der Utility Score ist zu Baseline mit im Mittel über 0,9 schon sehr gut. Über 48 Wochen bleiben die Werte in beiden Studien und in beiden Therapiearmen stabil auf diesem Niveau. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen für die Änderungen des Utility Scores über 48 Wochen vor.

VAS:

In beiden Studien und in beiden Therapiearmen steigen die mittleren Werte zwischen Baseline und Woche 48 etwas an. In GEMINI-1 ist der stärkere Anstieg zugunsten von DTG + 3TC auch statistisch signifikant (p=0,031).

Ergebnisse zum EQ-5D wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet (weder Utility Score noch VAS) und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den Utility Score liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %, p = 0.026). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Für die visuelle Analogskala liegt hohe Heterogenität vor (I^2 = 79,9 %). Die Ergebnisse hierzu werden daher auf Basis der Einzelstudien zusammenfassend interpretiert. Im Folgenden werden trotzdem die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-38: Meta-Analyse für Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
EQ-5D Utility Score	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,742	
Modell mit festen Effekten	-0,01 [-0,12 – 0,09] p=0,831
Modell mit zufälligen Effekten	-0,01 [-0,12 – 0,09] p=0,831
EQ-5D VAS	
Heterogenität: I^2=79,9%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,026	
Modell mit festen Effekten	0,04 [-0,06 – 0,15] p=0,412
Modell mit zufälligen Effekten	0,05 [-0,19 – 0,28] p=0,706
Modell mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung Methode)	0,04 [-1,46 – 1,55] p=0,771
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt für den Utility Score kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das Ergebnis der Meta-Analyse für die visuelle Analogskala wird aufgrund der hohen Heterogenität nicht interpretiert.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	0,006	-0,142	0,154	0,933
	GEMINI-2	total	-0,029	-0,175	0,118	0,702
Fixed			-0,011	-0,115	0,093	0,831
Random			-0,011	-0,115	0,093	0,831

Abbildung 8: Meta-Analyse für Veränderung des EQ-5D Utility Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	0,164	0,015	0,312	0,030
	GEMINI-2	total	-0,074	-0,220	0,073	0,325
Fixed			0,044	-0,061	0,148	0,412
Random			0,045	-0,188	0,277	0,706

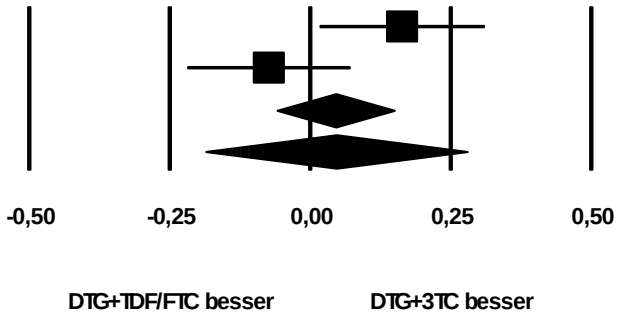


Abbildung 9: Meta-Analyse für Veränderung des EQ-5D VAS gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

4.3.1.3.5 Mortalität bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*.
ASPIRE	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASPIRE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die eingeschlossenen Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die GEMINI-Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Im Rahmen der ASPIRE wurde der Endpunkt vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt keine Auswirkungen auf ein mögliches Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde jeweils nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität bis Woche 48“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	0 (0)	0 (0)	- - -
GEMINI-2	360	359	2 (<1)	0 (0)	4,99 [0,24; 103,49], p=0,299 5,01 [0,24; 104,81], p=0,299 0,56% [-0,38%; 1,49%], p=0,246

Quellen: Studienberichte

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Im Rahmen der GEMINI-1 wurden keine Todesfälle berichtet, in GEMINI-2 wurden zwei Todesfälle im DTG + 3TC Studienarm gemeldet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG + 3TC vs. weitergeführte ART
ASPIRE	44	45	0 (0)	0 (0)	- - -
Quelle: Registereintrag NCT02263326 sowie eigene Berechnungen Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Es traten bei vorbehandelten erwachsenen Patienten keine Todesfälle während der Studienlaufzeit auf.

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

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse wurde für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	276 (78)	295 (82)	0,94 [0,87; 1,01], p=0,088 0,74 [0,51; 1,07], p=0,105 -5,06% [-10,92%; 0,81%], p=0,091
GEMINI-2	360	359	267 (74)	284 (79)	0,94 [0,87; 1,58], p=0,157 0,76 [0,54; 1,07], p=0,121 -4,66% [-10,90%; 1,58%], p=0,143

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Die Raten der Patienten mit unerwünschten Ereignissen sind unter DTG + 3TC in beiden Studien um ca. 4-5 % niedriger als im Vergleichsarm. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-46: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=1,000	
Modell mit festen Effekten	0,94 [0,89 – 0,99] p=0,026
Modell mit zufälligen Effekten	0,94 [0,89 – 0,99] p=0,026
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Die Meta-Analyse zeigt ein metaanalytisch statistisch signifikant geringeres relatives Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zugunsten von DTG + 3TC (p=0,026).

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	0,940	0,872	1,013	0,104
	GEMINI-2	total	0,940	0,868	1,018	0,127
Fixed			0,940	0,890	0,993	0,026
Random			0,940	0,890	0,993	0,026

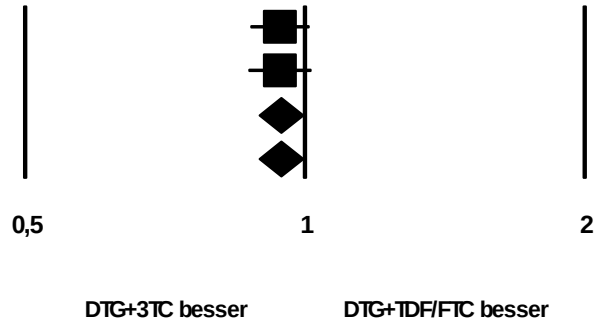


Abbildung 10: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes anhand der DAIDS (*Division of AIDS*) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht demnach dem Schweregrad „schwer" bzw. „potenziell lebensbedrohlich“. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes anhand der DAIDS (*Division of AIDS*) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht demnach dem Schweregrad „schwer" bzw. „potenziell lebensbedrohlich“. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Es können lediglich die Informationen aus der Publikation von Taiwo et al (7) herangezogen werden. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich hierbei um Mehrfachzählungen handelt, da keine summarische Angabe für die Ereignisse von Grad 3/4 abzulesen sind. Die angegebenen Ereigniszahlen sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASPIRE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die eingeschlossenen Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die GEMINI-Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Im Rahmen der ASPIRE wurde der Endpunkt vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt keine Auswirkungen auf ein mögliches Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde jeweils nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für die GEMINI-Studien existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Für die ASPIRE-Studie kann ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da aus der Art der berichteten Ergebnissen nicht geschlossen werden kann, ob die Ereigniszahlen evtl. Mehrfachnennungen pro Patient enthalten könnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	21 (6)	24 (7)	0,88 [0,50; 1,55], p=0,654 0,87 [0,47; 1,59], p=0,649 -0,99% [-4,52%; 2,54%], p=0,583
GEMINI-2	360	359	26 (7)	32 (9)	0,81 [0,49; 1,33], p=0,407 0,79 [0,46; 1,36], p=0,401 -1,83% [-5,89%; 2,22%], p=0,375

Quellen: Tabellen 3.06 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

In beiden Studien sind die Raten mit 6-9 % ähnlich gering in beiden Studienarmen. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG +3TC vs. weitergeführte ART
ASPIRE	44	45	10 (23)	7 (16)	1,46 [0,61; 3,49], p=0,394 1,60 [0,55; 4,66], p=0,392 7,17% [-9,12%; 23,47%], p=0,388

Quelle: Taiwo et al (7) sowie eigene Berechnungen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate ist im DTG + 3TC Studienarm um 7 Prozentpunkte höher als im Vergleichsarm. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Da aus den vorliegenden Ergebnissen nicht abzulesen ist, ob hierbei Mehrfachnennungen pro Patient vorliegen könnten, ist das Ergebnis für diesen Endpunkt aufgrund seines hohen Verzerungspotenzials nur bedingt interpretierbar.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-51: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,830	
Modell mit festen Effekten	0,84 [0,58 – 1,22] p=0,361
Modell mit zufälligen Effekten	0,84 [0,58 – 1,22] p=0,361
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMNI-1	total	0,880	0,500	1,549	0,658
	GEMNI-2	total	0,810	0,492	1,334	0,408
Fixed			0,840	0,578	1,221	0,361
Random			0,840	0,578	1,221	0,361

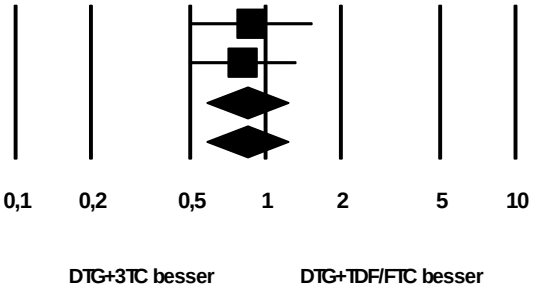


Abbildung 11: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, für welches mindestens eines der folgenden Umstände zutrifft: • Tod (s. unten) • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • nötige Hospitalisierung bzw. Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • resultierende Behinderung bzw. Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • assoziierte Leberverletzung und verschlechterte Leberfunktion Todesfälle, die im Rahmen der Studienteilnahme aufgetreten sind, werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität). Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, für welches mindestens eines der folgenden Umstände zutrifft: • Tod (s. unten) • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • nötige Hospitalisierung bzw. Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • resultierende Behinderung bzw. Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • assoziierte Leberverletzung und verschlechterte Leberfunktion Todesfälle, die im Rahmen der Studienteilnahme aufgetreten sind, werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität). Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Todesfälle, die im Rahmen der Studienteilnahme aufgetreten sind, werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität). Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASPIRE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die eingeschlossenen Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die GEMINI-Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Im Rahmen der ASPIRE wurde der Endpunkt vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt keine Auswirkungen auf ein mögliches Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde jeweils nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	21 (6)	22 (6)	0,96 [0,54; 1,71], p=0,882 0,95 [0,51; 1,77], p=0,881 -0,22% [-3,61%; 3,17%], p=0,897
GEMINI-2	360	359	27 (8)	33 (9)	0,82 [0,50; 1,33], p=0,422 0,80 [0,47; 1,37], p=0,419 -1,57% [-5,58%; 2,44%], p=0,443

Quellen: Tabellen 3.07 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

In beiden Studien sind die mit 6-9 % sehr geringen Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in beiden Studienarmen sehr gut vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG +3TC vs. weitergeführte ART
ASPIRE	44	45	1 (2)	2 (4)	0,51 [0,05; 5,44], p=0,578 0,50 [0,04; 5,72], p=0,577 -2,17% [-9,63%; 5,29%], p=0,568

Quelle: Registereintrag NCT02263326 sowie eigene Berechnungen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

In beiden Studienarmen wurden nur sehr wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Unter DTG + 3TC handelt es sich um einen Patienten, im Vergleichsarm um zwei

Patienten. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-56: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,683	
Modell mit festen Effekten	0,88 [0,60 – 1,27] p=0,486
Modell mit zufälligen Effekten	0,88 [0,60 – 1,27] p=0,486
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

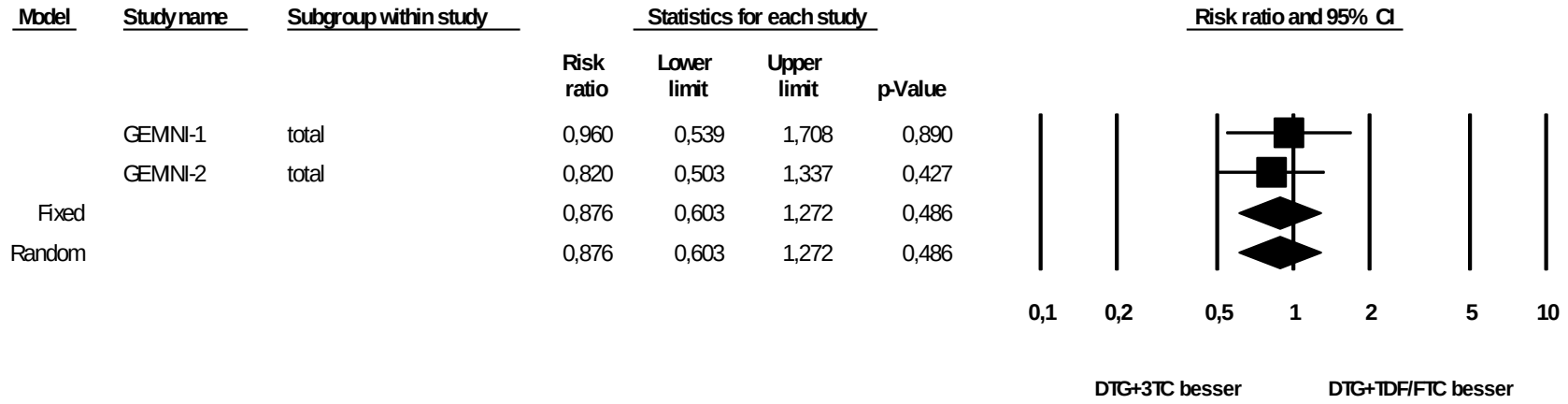


Abbildung 12: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASPIRE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die eingeschlossenen Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die GEMINI-Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie.

Im Rahmen der ASPIRE wurde der Endpunkt vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt keine Auswirkungen auf ein mögliches Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde jeweils nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	7 (2)	8 (2)	0,88 [0,32; 2,40], p=0,803 0,88 [0,32; 2,45], p=0,804 -0,21% [-2,43%; 2,00%], p=0,851
GEMINI-2	360	359	8 (2)	8 (2)	1,00 [0,38; 2,64], p=0,994 1,00 [0,37; 2,70], p=0,998 -0,04% [-4,82%; 4,74%], p=0,986

Quellen: Tabellen 3.08 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Die Raten liegen in beiden Studien und in beiden Therapiearmen mit 2 % sehr niedrig. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG + 3TC	weitergeführte ART	DTG +3TC vs. weitergeführte ART
ASPIRE	44	45	1 (2)	0 (0)	3,07 [0,13; 73,31], p=0,489 3,14 [0,12; 79,13], p=0,487 2,27% [-3,77%; 8,31%], p=0,461

Quelle: Taiwo et al (7) sowie eigene Berechnungen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Im DTG + 3TC Studienarm wurde für einen Patienten ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse gemeldet. Im Vergleichsarm wurde kein Ereignis gemeldet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-61: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,858	
Modell mit festen Effekten	0,94 [0,47 – 1,89] p=0,863
Modell mit zufälligen Effekten	0,94 [0,47 – 1,89] p=0,863
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	0,880	0,321	2,410	0,804
	GEMINI-2	total	1,000	0,379	2,636	1,000
Fixed			0,940	0,468	1,891	0,863
Random			0,940	0,468	1,891	0,863

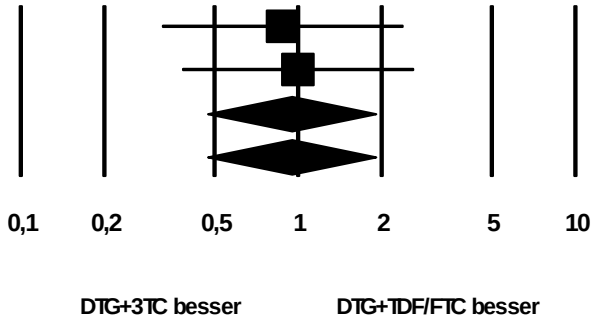


Abbildung 13: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*gastrointestinal disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*gastrointestinal disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	103 (29)	127 (35)	0,81 [0,66; 1,01], p=0,060 0,74 [0,54; 1,02], p=0,062 -6,45% [-13,29%; 0,39%], p=0,065
GEMINI-2	360	359	105 (29)	118 (33)	0,88 [0,71; 1,10], p=0,259 0,83 [0,61; 1,14], p=0,258 -3,88% [-10,62%; 2,85%], p=0,259

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Die Raten sind im Studienarm DTG + 3TC mit 29 % jeweils geringer als im Vergleichsarm (35 % bzw. 33 %). Der beobachtete Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-65: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,595	
Modell mit festen Effekten	0,84 [0,72 – 0,98] p=0,029
Modell mit zufälligen Effekten	0,84 [0,72 – 0,98] p=0,029
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigt für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG + 3TC (p=0,029).

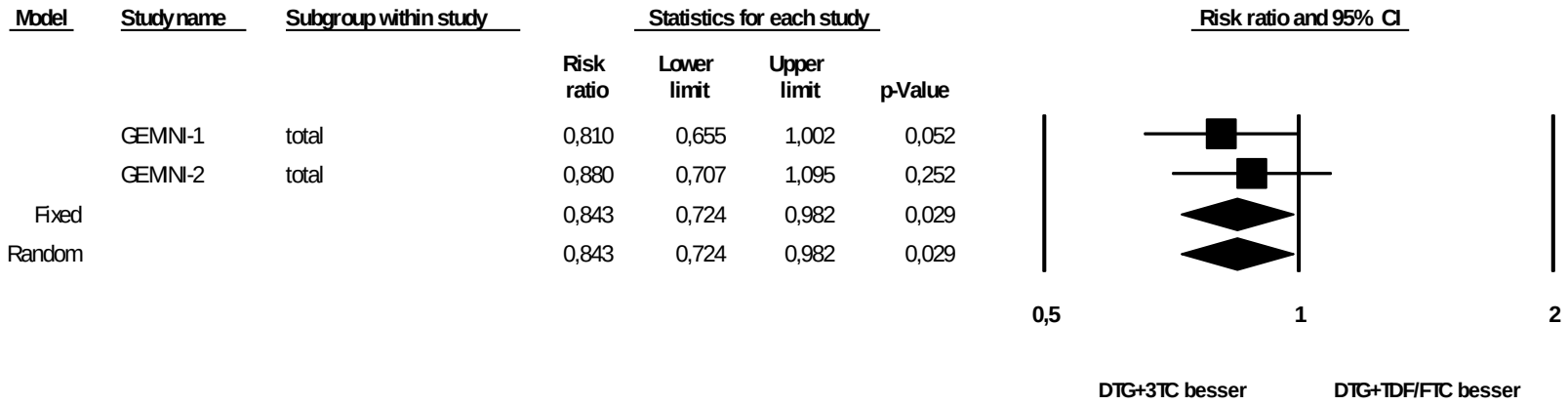


Abbildung 14: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.11 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*nervous system disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*nervous system disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	57 (16)	76 (21)	0,75 [0,55; 1,03], p=0,075 0,71 [0,48; 1,03], p=0,074 -5,23% [-10,93%; 0,47%], p=0,072
GEMINI-2	360	359	53 (15)	57 (16)	0,92 [0,65; 1,30], p=0,641 0,91 [0,61; 1,37], p=0,652 -1,04% [-6,33%; 4,25%], p=0,700

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Die Raten sind unter DTG + 3TC jeweils geringer als im Vergleichsarm. Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-69: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,392	
Modell mit festen Effekten	0,82 [0,65 – 1,04] p=0,099
Modell mit zufälligen Effekten	0,82 [0,65 – 1,04] p=0,099
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	0,750	0,548	1,026	0,072
	GEMINI-2	total	0,920	0,651	1,301	0,637
Fixed			0,822	0,652	1,038	0,099
Random			0,822	0,652	1,038	0,099

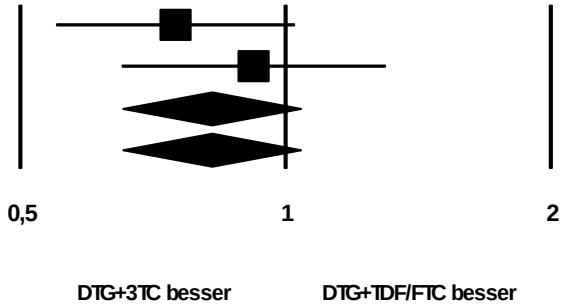


Abbildung 15: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.12 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*psychiatric disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*psychiatric disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	54 (15)	60 (17)	0,91 [0,65; 1,27], p=0,564 0,89 [0,59; 1,32], p=0,554 -1,79% [-7,10%; 3,53%], p=0,510
GEMINI-2	360	359	41 (11)	45 (13)	0,91 [0,61; 1,36], p=0,656 0,90 [0,57; 1,42], p=0,655 -1,16% [-5,94%; 3,62%], p=0,635

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Die Raten sind unter DTG + 3TC jeweils geringer als im Vergleichsarm. Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Ergebnisse zu psychiatrischen Erkrankungen wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-73: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=1,000	
Modell mit festen Effekten	0,91 [0,70 – 1,18] p=0,472
Modell mit zufälligen Effekten	0,91 [0,70 – 1,18] p=0,472
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

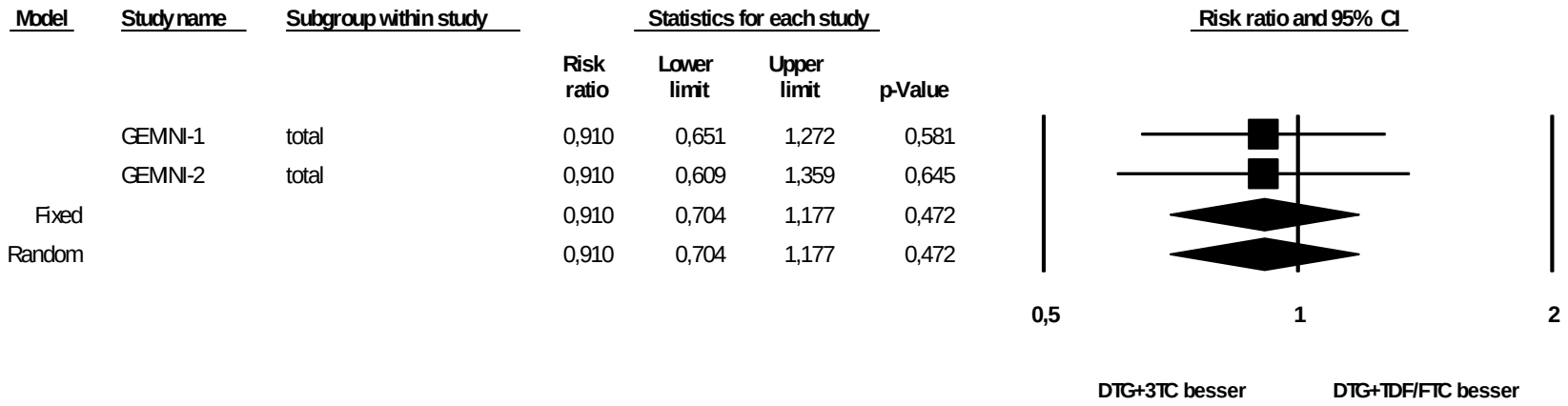


Abbildung 16: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.13 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*skin and subcutaneous tissue disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*skin and subcutaneous tissue disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	51 (14)	52 (15)	0,99 [0,70; 1,42], p=0,970 0,99 [0,65; 1,50], p=0,961 -0,59% [-5,84%; 4,67%], p=0,827
GEMINI-2	360	359	42 (12)	48 (13)	0,87 [0,60; 1,28], p=0,479 0,86 [0,55; 1,35], p=0,512 -0,80% [-5,49%; 3,88%], p=0,738

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Die Raten sind in beiden Studien von vergleichbarer Größenordnung. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-77: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,625	
Modell mit festen Effekten	0,93 [0,72 – 1,21] p=0,594
Modell mit zufälligen Effekten	0,93 [0,72 – 1,21] p=0,594
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Model	Study name	Subgroup within study	Outcome	Statistics for each study			
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	Haut	0,990	0,695	1,410	0,956
	GEMINI-2	total	Haut	0,870	0,596	1,271	0,471
Fixed				0,932	0,720	1,207	0,594
Random				0,932	0,720	1,207	0,594

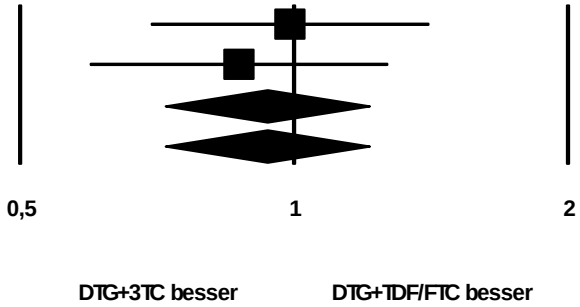


Abbildung 17: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.14 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*musculoskeletal and connective tissue disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*musculoskeletal and connective tissue disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	41 (12)	55 (15)	0,75 [0,51; 1,09], p=0,133 0,72 [0,47; 1,11], p=0,136 -3,60% [-8,63%; 1,43%], p=0,161
GEMINI-2	360	359	53 (15)	44 (12)	1,18 [0,81; 1,71], p=0,383 1,21 [0,79; 1,87], p=0,377 2,25% [-2,70%; 7,19%], p=0,374

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

In GEMINI-1 ist die Rate unter DTG + 3TC um 3 Prozentpunkte niedriger, in GEMINI-2 um 3 Prozentpunkte höher als im Vergleichsarm. Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Ergebnisse zu Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt mäßige Heterogenität vor (I^2 = 64,0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-81: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=64,0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,095	
Modell mit festen Effekten	0,94 [0,72 – 1,23] p=0,673
Modell mit zufälligen Effekten	0,94 [0,60 – 1,23] p=0,792
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

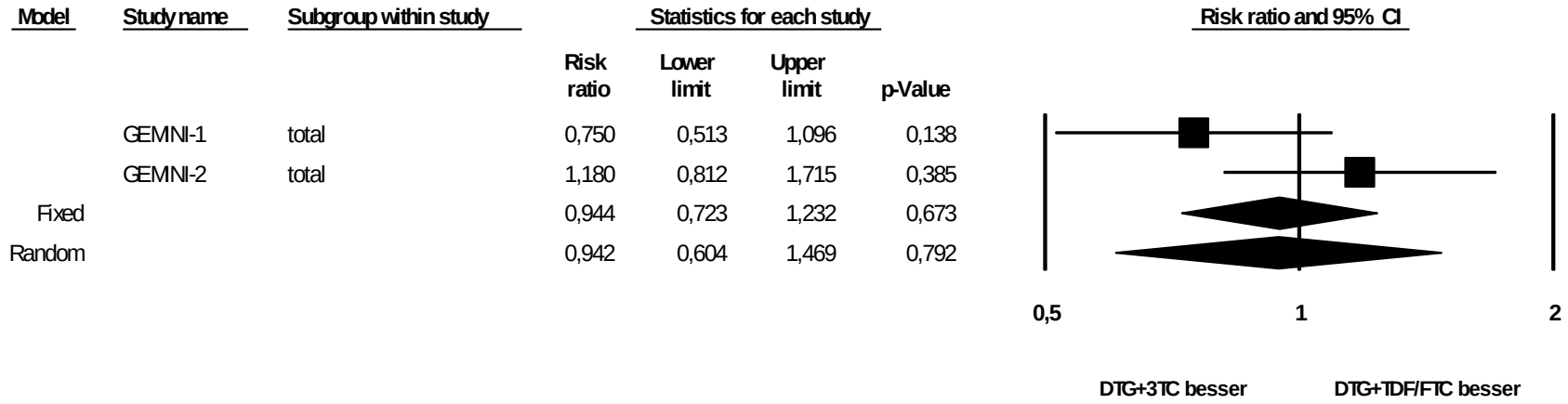


Abbildung 18: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.15 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – RCT

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*metabolism and nutrition disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*metabolism and nutrition disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	19 (5)	11 (3)	1,71 [0,83; 3,53], p=0,148 1,78 [0,83; 3,81], p=0,137 2,40% [-0,42%; 5,23%], p=0,095
GEMINI-2	360	359	35 (10)	21 (6)	1,56 [0,93; 2,62], p=0,094 1,69 [0,96; 2,97], p=0,071 4,48% [0,85%; 8,12%], p=0,016

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Die Raten sind unter DTG + 3TC jeweils höher als im Vergleichsarm. Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Ergebnisse zu Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-85: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,840	
Modell mit festen Effekten	1,61 [1,06 – 2,45] p=0,027
Modell mit zufälligen Effekten	1,61 [1,06 – 2,45] p=0,027
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Vergleichsarms DTG + TDF/FTC (p=0,027).

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	1,710	0,829	3,527	0,146
	GEMINI-2	total	1,560	0,929	2,618	0,092
Fixed			1,609	1,056	2,452	0,027
Random			1,609	1,056	2,452	0,027

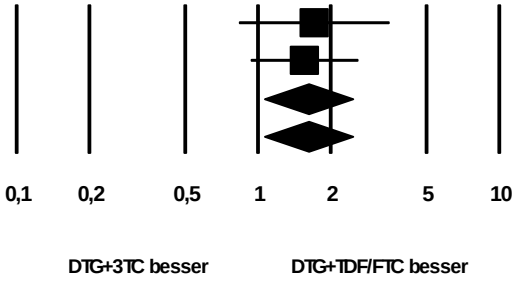


Abbildung 19: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.16 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege – RCT

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*renal and urinary disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit der MedDRA System Organ Class (SOC) „*renal and urinary disorders*“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	14 (4)	15 (4)	0,94 [0,46; 1,91], p=0,862 0,93 [0,44; 1,97], p=0,856 -1,29% [-4,63%; 1,91%], p=0,447
GEMINI-2	360	359	13 (4)	12 (3)	1,08 [0,50; 2,32], p=0,850 1,08 [0,48; 2,40], p=0,858 0,13% [-4,76%; 5,03%], p=0,957

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Die Raten sind in beiden Studien von vergleichbarer Größenordnung. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-89: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,805	
Modell mit festen Effekten	1,003 [0,58 – 1,74] p=0,993
Modell mit zufälligen Effekten	1,003 [0,58 – 1,74] p=0,993
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMNI-1	total	0,940	0,444	1,989	0,871
	GEMNI-2	total	1,080	0,483	2,415	0,851
Fixed			1,003	0,579	1,735	0,993
Random			1,003	0,579	1,735	0,993

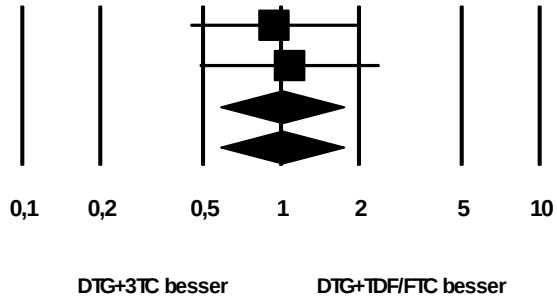


Abbildung 20: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.17 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag – RCT

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit einem der MedDRA Preferred Terms (PT) „*dermatitis“, „dermatitis allergic“, „Genital rash“, „Photosensitivity reaction“, „rash“, „rash erythematous“, „rash macular“, „rash maculo-papular“, „rash pruritic“, „rash pustular“, „urticaria“ oder „urticaria chronic“* im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit einem der MedDRA Preferred Terms (PT) „*dermatitis“, „dermatitis allergic“, „Genital rash“, „Photosensitivity reaction“, „rash“, „rash erythematous“, „rash macular“, „rash maculo-papular“, „rash pruritic“, „rash pustular“, „urticaria“ oder „urticaria chronic“* im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	14 (4)	21 (6)	0,66 [0,34; 1,27], p=0,215 0,65 [0,32; 1,30], p=0,224 -1,38% [-4,44%; 1,68%], p=0,375
GEMINI-2	360	359	17 (5)	23 (6)	0,74 [0,40; 1,37], p=0,338 0,73 [0,38; 1,39], p=0,340 -1,58% [-4,86%; 1,70%], p=0,345

Quellen: Tabellen 3.17 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Die Raten sind in beiden Studien von vergleichbarer Größenordnung. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Ergebnisse zu Hautausschlägen wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-93: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,804	
Modell mit festen Effekten	0,70 [0,45 – 1,10] p=0,123
Modell mit zufälligen Effekten	0,70 [0,45 – 1,10] p=0,123
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Model	Study name	Subgroup within study	Outcome	Statistics for each study			
				Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	Hautausschlag	0,660	0,341	1,276	0,216
	GEMINI-2	total	Hautausschlag	0,740	0,400	1,369	0,338
Fixed				0,702	0,447	1,100	0,123
Random				0,702	0,447	1,100	0,123

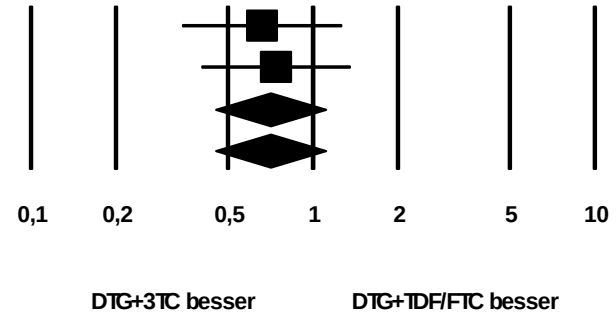


Abbildung 21: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag, aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.18 Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Das CDC (Centers for Disease Control and Prevention) hat 2014 eine Einteilung der HIV-Infektion definiert, die das Fortschreiten der Infektion bzw. Erkrankung in vier Klassen (0 bis 3) einteilt (24). Klasse 0 steht hierbei für das frühe Infektionsstadium, bei welchem ein negativer HIV-Laborbefund ≤ 180 Tage vor dem positiven HIV-Laborbefund vorlag. Die Klassen 1 bis 3 sind jeweils durch die CD4+ Zellzahl bzw. das Vorliegen von mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung definiert (24). Für Patienten ab 6 Jahren gelten folgende Kriterien: - Klasse 1: CD4+ Zellzahl ≥ 500/µl oder ≥ 26 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 2: CD4+ Zellzahl 200 - 499/µl oder 14 % bis 25 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 3: CD4+ Zellzahl < 200/µl oder < 14 % der gesamten Leukozytenzahl oder Vorliegen mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung. Als Effektschätzer werden relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz für die Patienten mit Klasse 3 Ereignissen zu Woche 48 angegeben. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
205543 GEMINI-2	Das CDC (Centers for Disease Control and Prevention) hat 2014 eine Einteilung der HIV-Infektion definiert, die das Fortschreiten der Infektion bzw. Erkrankung in vier Klassen (0 bis 3) einteilt (24). Klasse 0 steht hierbei für das frühe Infektionsstadium, bei welchem ein negativer HIV-Laborbefund ≤ 180 Tage vor dem positiven HIV-Laborbefund vorlag. Die Klassen 1 bis 3 sind jeweils durch die CD4+ Zellzahl bzw. das Vorliegen von mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung definiert (24). Für Patienten ab 6 Jahren gelten folgende Kriterien: - Klasse 1: CD4+ Zellzahl ≥ 500/µl oder ≥ 26 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 2: CD4+ Zellzahl 200 - 499/µl oder 14 % bis 25 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 3: CD4+ Zellzahl < 200/µl oder < 14 % der gesamten Leukozytenzahl oder Vorliegen mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung. Als Effektschätzer werden relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz für die Patienten mit Klasse 3 Ereignissen zu Woche 48 angegeben. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer sind jeweils adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studien waren verblindet, d.h. der Erheber des Endpunkts hatte keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	356	358	4 (1)	2 (<1)	1,97 [0,37; 10,60], p=0,430 1,96 [0,35; 10,88], p=0,441 0,30% [-0,88%; 1,49%], p=0,614
GEMINI-2	360	359	2 (<1)	1 (<1)	1,93 [0,18; 21,23], p=0,590 1,93 [0,17; 21,51], p=0,595 0,03% [-0,97%; 1,04%], p=0,947

Quellen: Tabellen 2.08 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit berichteten CDC Klasse 3 Ereignissen sind in beiden Studien und in beiden Behandlungsarmen nach 48 Wochen jeweils vergleichbar und mit maximal 1 % sehr gering. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Die Inzidenz von CDC Ereignissen der Klasse 3 wurde für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-97: Meta-Analyse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,989	
Modell mit festen Effekten	1,96 [0,50 – 7,72] p=0,338
Modell mit zufälligen Effekten	1,96 [0,50 – 7,72] p=0,338
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

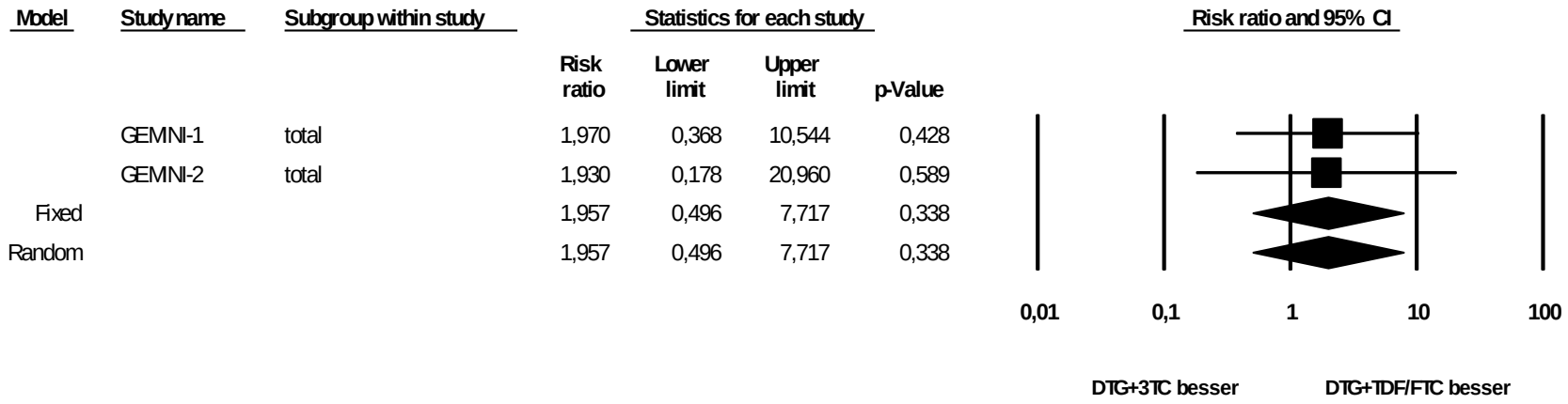


Abbildung 22: Meta-Analyse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.19 Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Die knochenspezifische alkalische Phosphatase wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 im Serum bestimmt (in µg/l). Ein niedrigerer Wert entspricht einem besseren Knochenzustand. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
205543 GEMINI-2	Die knochenspezifische alkalische Phosphatase wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 im Serum bestimmt (in µg/l). Ein niedrigerer Wert entspricht einem besseren Knochenzustand. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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

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

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 48**				
	N	**Mittelwert ± SD [µg/l]**	**N**	**Mittelwert ± SD [µg/l]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [µg/l]**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert**
GEMINI-1						-2,58	-0,67
DTG + 3TC	353	12,48±4,08	325	13,65±4,76	1,18±3,47	[-3,19; -1,98]	[-0,83; -0,51]
DTG + TDF/FTC	354	12,67±3,46	334	16,39±5,41	3,78±4,48	p<0,001	p<0,001
GEMINI-2						-3,09	-0,75
DTG + 3TC	358	12,42±3,78	336	13,68±4,73	1,28±3,70	[-3,75; -2,44]	[-0,91; -0,60]
DTG + TDF/FTC	359	13,03±4,30	337	17,26±6,50	4,24±4,93	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabellen 3.13 - 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Im Vergleichsarm steigen die mittleren Werte nach 48 Wochen in beiden Studien etwas mehr an als unter DTG + 3TC, was damit einem positiven Behandlungseffekt für DTG + 3TC für die Knochengesundheit entspricht. Diese Effekte zugunsten von DTG + 3TC sind jeweils auch für Hedges' g statistisch signifikant (p<0,001).

Ergebnisse zur knochenspezifischen alkalischen Phosphatase wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-101: Meta-Analyse für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Hedges‘ g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,455	
Modell mit festen Effekten	-0,71 [-0,82; -0,60] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,71 [-0,82; -0,60] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG + 3TC (p<0,001). Dies entspricht einem positiven Behandlungseffekt von DTG + 3TC zur besseren Erhaltung der Knochengesundheit.

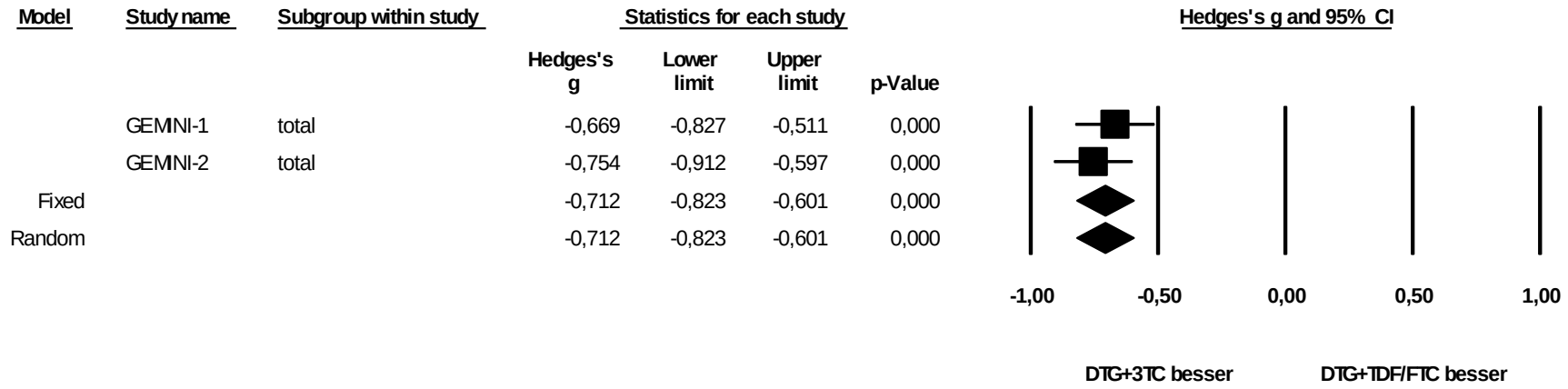


Abbildung 23: Meta-Analyse für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.20 Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	P1NP wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 gemessen (in µg/l). Ein niedrigerer Wert entspricht einem besseren Knochenzustand. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
205543 GEMINI-2	P1NP wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 gemessen (in µg/l). Ein niedrigerer Wert entspricht einem besseren Knochenzustand. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Veränderung der Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 48**				
	N	**Mittelwert ± SD [µg/l]**	**N**	**Mittelwert ± SD [µg/l]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [µg/l]**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert**
GEMINI-1						-12,6	-0,84
DTG + 3TC	354	49,8±23,89	324	50,2±18,35	0,2±19,80	[-15,0; -10,3]	[-1,00; -0,68]
DTG + TDF/FTC	357	49,6±20,87	334	62,7±18,79	13,2±18,74	p<0,001	p<0,001
GEMINI-2						-12,8	-0,79
DTG + 3TC	358	52,7±22,58	337	53,6±17,70	1,4±19,40	[-15,4; -10,2]	[-0,94; -0,63]
DTG + TDF/FTC	359	55,5±25,14	337	67,4±23,41	12,3±23,34	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabellen 3.13 - 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Während unter DTG + 3TC kaum eine Veränderung im Mittel zu beobachten ist, steigen die mittleren Werte nach 48 Wochen im Vergleichsarm in beiden Studien stärker an, was einer Verschlechterung der Knochengesundheit entspricht. Die beobachteten Unterschiede sind auch im Hedges‘ g jeweils statistisch signifikant (p<0,001).

Ergebnisse zum P1NP wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-105: Meta-Analyse für Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Hedges‘ g **DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC** **[95% KI], p-Wert**
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,626	
Modell mit festen Effekten	-0,81 [-0,93; -0,70] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,81 [-0,93; -0,70] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG + 3TC (p<0,001). Dies entspricht einem positiven behandlungseffekt von DTG + 3TC hinsichtlich einer besseren Erhaltung der Knochengesundheit im Vergleich zur Vergleichstherapie.

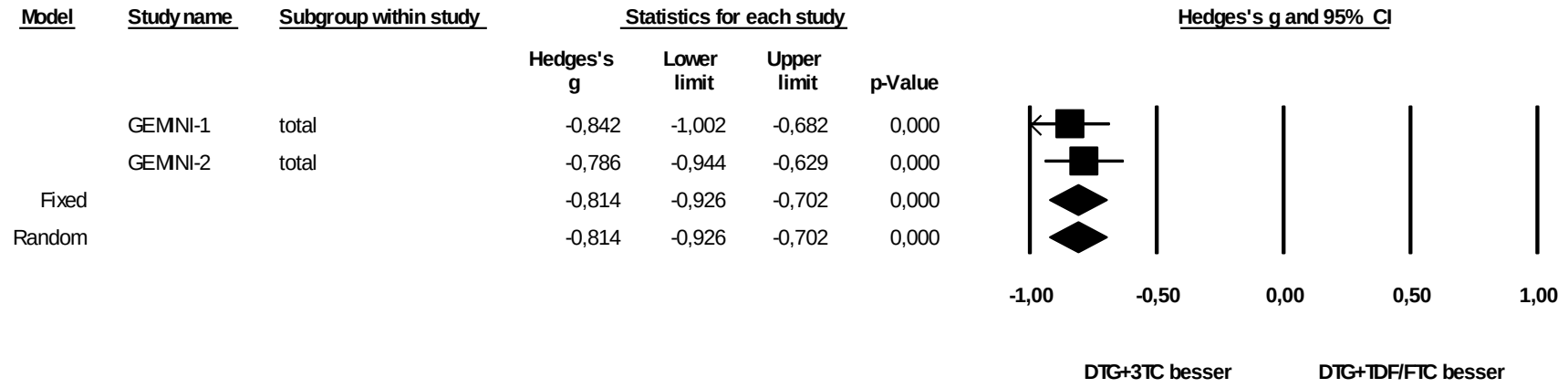


Abbildung 24: Meta-Analyse für Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.21 Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung des type 1 collagen cross-linked C-telopeptide (CTx) gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	CTx wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 gemessen (in µg/l). Ein niedrigerer Wert entspricht einem besseren Knochenzustand. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
205543 GEMINI-2	CTx wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 gemessen (in µg/l). Ein niedrigerer Wert entspricht einem besseren Knochenzustand. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Veränderung der Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
GEMINI-1							
DTG + 3TC	355	0,42±0,26	325	0,55±0,28	0,14±0,24	-0,20 [-0,25; -0,16] p<0,001	-0,75 [-0,91; -0,59] p<0,001
DTG + TDF/FTC	353	0,42±0,26	334	0,76±0,43	0,34±0,34		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	355	0,42±0,20	337	0,57±0,30	0,14±0,28	-0,20 [-0,25; -0,16] p<0,001	-0,66 [-0,82; -0,51] p<0,001
DTG + TDF/FTC	355	0,46±0,25	337	0,79±0,42	0,33±0,37		

Quelle: Tabellen 3.13 - 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Im Vergleichsarm steigen die mittleren Werte nach 48 Wochen in beiden Studien etwas mehr an als unter DTG + 3TC. Die beobachteten Unterschiede sind jeweils auch im Hedges' g statistisch signifikant (p<0,001).

Ergebnisse zum CTx wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-109: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,463	
Modell mit festen Effekten	-0,70 [-0,82; -0,59] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,70 [-0,82; -0,59] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG + 3TC (p<0,001). Dies entspricht einem positiven Behandlungseffekt unter DTG + 3TC zur besseren Erhaltung der Knochengesundheit als unter der Vergleichstherapie.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	-0,746	-0,905	-0,586	0,000
	GEMINI-2	total	-0,662	-0,818	-0,505	0,000
Fixed			-0,703	-0,815	-0,591	0,000
Random			-0,703	-0,815	-0,591	0,000

Abbildung 25: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.22 Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Osteocalcin wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 gemessen (in µg/l). Ein niedrigerer Wert entspricht einem besseren Knochenzustand. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
205543 GEMINI-2	Osteocalcin wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 gemessen (in µg/l). Ein niedrigerer Wert entspricht einem besseren Knochenzustand. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Veränderung der Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
GEMINI-1						-5,23	-0,83
DTG + 3TC	354	19,89±7,95	325	20,85±7,90	0,80±5,96	[-6,22; -4,23]	[-1,00; -0,67]
DTG + TDF/FTC	357	20,59±7,90	330	26,55±9,48	6,03±7,72	p<0,001	p<0,001
GEMINI-2						-5,90	-0,92
DTG + 3TC	357	19,90±6,85	337	20,41±7,16	0,54±6,63	[-6,89; -4,91]	[-1,08; -0,76]
DTG + TDF/FTC	359	20,74±7,80	336	26,95±9,15	6,17±7,56	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabellen 3.13 - 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Während unter DTG + 3TC kaum eine Veränderung im Mittel zu beobachten ist, steigen die mittleren Werte nach 48 Wochen im Vergleichsarm in beiden Studien stärker an. Die beobachteten Unterschiede sind jeweils auch im Hedges‘ g statistisch signifikant (p<0,001).

Ergebnisse zum Osteocalcin wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor (I^2 = 0 %). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert; die Schätzwerte für das Modell mit zufälligen Effekten werden zusätzlich angegeben. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-113: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Hedges‘ g **DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC** **[95% KI], p-Wert**
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,449	
Modell mit festen Effekten	-0,88 [-0,99; -0,77] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,88 [-0,99; -0,77] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG + 3TC (p<0,001). Dies entspricht einem positiven Behandlungseffekt von DTG + 3TC hinsichtlich einer besseren Erhaltung der Knochengesundheit als unter der Vergleichstherapie.

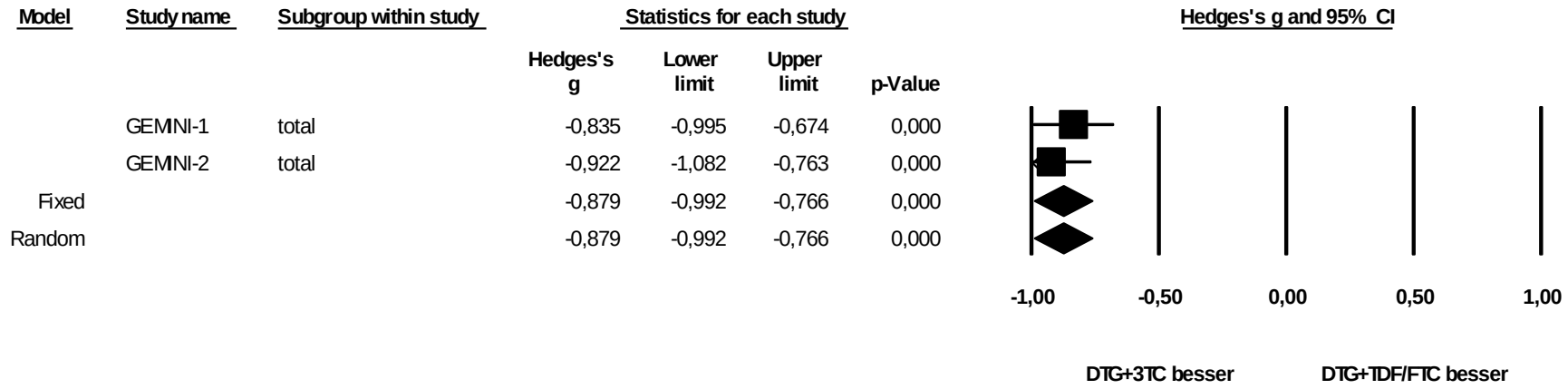


Abbildung 26: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.23 Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
204861 GEMINI-1	Vitamin D wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 gemessen (in nmol/l). Vitamin D ist kein direkter Parameter der Knochengesundheit, jedoch trägt ein ausreichender Vitamin D-Spiegel für die Erhaltung der Knochendichte bei. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
205543 GEMINI-2	Vitamin D wurde jeweils zu Baseline und zu Woche 48 gemessen (in nmol/l). Vitamin D ist kein direkter Parameter der Knochengesundheit, jedoch trägt ein ausreichender Vitamin D-Spiegel für die Erhaltung der Knochendichte bei. Dargestellt wird hier die mittlere Änderung zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ASPIRE	Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

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 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
204861 GEMINI-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
205543 GEMINI-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Veränderung der Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-E Population (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 48**				
	N	**Mittelwert ± SD [nmol/l]**	**N**	**Mittelwert ± SD [nmol/l]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [nmol/l]**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [nmol/l] p-Wert**	**Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert**
GEMINI-1							
DTG + 3TC	354	55,4±42,59	325	51,8±28,17	-3,9±26,30	-6,2	-0,35
DTG + TDF/FTC	357	53,8±22,59	333	57,5±25,50	3,8±21,61	[-9,0; -3,4] p<0,001	[-0,51; -0,20] p<0,001
GEMINI-2							
DTG + 3TC	359	53,2±24,83	337	54,2±23,99	0,3±19,84	-0,1	-0,004
DTG + TDF/FTC	357	54,2±25,19	337	55,0±23,92	0,4±21,32	[-2,8; 2,6] p=0,960	[-0,16; 0,15] p=0,959

Quelle: Tabellen 3.13 - 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

In GEMINI-1 sinkt der mittlere Vitamin D-Spiegel unter DTG + 3TC um knapp 4 nmol/l, während er im Vergleichsarm um etwa denselben Wert ansteigt. Diese mittleren Werte sind jedoch sehr gering, gemessen an der bekannt hohen intraindividuellen Variabilität dieses Paramters. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001). In GEMINI-2 ist keine wesentliche Veränderung der mittleren Werte in beiden Studienarmen zu sehen.

Ergebnisse zum Vitamin D-Spiegel wurden für vorbehandelte Patienten nicht berichtet und können daher nicht dargestellt werden.

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.

Beide eingeschlossenen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sind homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik. Eine meta-analytische Zusammenfassung ist daher gerechtfertigt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt hohe Heterogenität vor (I^2 = 90,0 %, p = 0,002). Die Ergebnisse dieses Endpunkts werden daher auf Basis der Einzelstudien zusammenfassend interpretiert. Im Folgenden werden dennoch zunächst die meta-analytischen Schätzwerte tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-117: Meta-Analyse für Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Hedges‘ g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Heterogenität: I^2=90,0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,002	
Modell mit festen Effekten	-0,17 [-0,28; -0,07] p=0,002
Modell mit zufälligen Effekten	-0,18 [-0,52; 0,16] p=0,308
Modell mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung Methode)	-0,18 [-2,39; 2,03] p=0,494
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Aufgrund der hohen Heterogenität erfolgt keine Interpretation der meta-analytischen Ergebnisse.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	total	-0,352	-0,506	-0,198	0,000
	GEMINI-2	total	-0,004	-0,155	0,147	0,960
Fixed			-0,174	-0,282	-0,066	0,002
Random			-0,178	-0,519	0,164	0,308

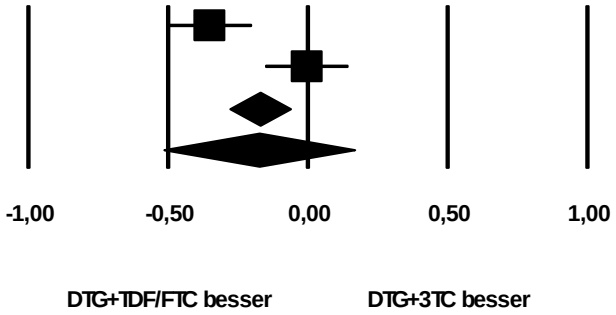


Abbildung 27: Meta-Analyse für Veränderung des Vitamin D-Spiegels gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen

4.3.1.3.24 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.

Folgende Subgruppenfaktoren wurden analysiert:

- Alter (< 35 Jahre / ≥ 35 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Ethnizität (weiß / nicht-weiß)
- Region (Nordamerika / Europa / Sonstige)
- Baseline CD4+ Zellzahl (≤ 200 / > 200 Zellen pro mm^3)
- Baseline Viruslast (≤ 100.000 / > 100.000 Kopien/ml)

Diese Subgruppen waren mit Ausnahme der Regionen *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt, „Baseline CD4+ Zellzahl“ und „Baseline Viruslast“ waren zudem stratifizierende Randomisierungsvariablen. Der Subgruppenfaktor „Region“ wurde gemäß den Dossieranforderungen zusätzlich mit in die Analysen aufgenommen. Die CD4+ Zellzahl sowie die Viruslast bei Baseline gelten als Faktoren für den Schweregrad der Erkrankung.

Subgruppenergebnisse wurden für alle Endpunkte mit Ausnahme solcher, für die nur sehr wenige Ereignisse vorliegen (weniger als 10 Ereignisse in einer Subgruppe, siehe (27)), dargestellt. Die Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt berichtet, falls im entsprechenden Fall ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt, d.h. der Interaktionstest einen p-Wert von < 0,05 zeigt (27). Die p-Werte der Interaktionstests für jeden untersuchten Subgruppenfaktor (pro Endpunkt) werden jedoch im Folgenden vollständig angegeben.

Wegen des Vorhandenseins von zwei bewertungsrelevanten RCT (GEMINI-1 und GEMINI-2) wird für die Interaktionstests die Q-Statistik der Meta-Analyse herangezogen und diese im Falle von signifikanten Interaktions-p-Werten berichtet. Diese werden zur Interpretation des Zusatznutzens hinsichtlich eventueller Effektmodifikatoren herangezogen.

Zusätzlich sind in Tabelle 4-118 die p-Werte der Interaktionstests pro Endpunkt auf Einzelstudienebene dargestellt. Diese geben einen Überblick, welche Interaktionstest-Ergebnisse für die Subgruppenanalysen innerhalb der Einzelstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 aufgetreten sind. Ergebnisse mit statistisch signifikanten Interaktionstests pro Studie sind der besseren Übersicht halber grau hinterlegt. Daraus läßt sich bereits als Überblick ableiten, dass es spezifische Muster für Belege auf Effektmodifikation hinsichtlich spezieller Subgruppenfaktoren nicht gibt und auch hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Studien sich ein Bild ergibt, das auf inhaltlich nicht plausible Effektmodifikationen hindeutet. Angesichts von 144 durchgeführten Interaktionstest pro Studie ist durch das vorgeschriebene Testen jeweils auf dem nominellen Niveau von 0,05 die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten falsch-positiver Testergebnisse bereits sehr stark erhöht, so dass das punktuelle Auftreten solcher signifikanten Interaktionstests größtenteils auch dadurch erklärt werden kann. Es erfolgt keine weitergehende Interpretation dieser Subgruppenergebnisse der Einzelstudien.

Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests pro Endpunkt auf Einzelstudienebene

Endpunkt	Studie	Interaktions-p-Werte					
		Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region	Baseline CD4+ Zellzahl	Baseline Viruslast
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	GEMINI-1	p=0,415	p=0,575	p=0,666	p=0,532	p=0,470	p=0,803
	GEMINI-2	p=0,755	p=0,786	p=0,691	p=0,166	**p=0,031**	**p=0,004**
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	GEMINI-1	p=0,664	NA	**p=0,027**	NA	p=0,578	p=0,558
	GEMINI-2	NA	NA	NA	NA	**p=0,010**	NA
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	GEMINI-1	p=0,940	p=0,883	p=0,865	p=0,360	p=0,852	p=0,684
	GEMINI-2	**p=0,027**	p=0,762	p=0,222	p=0,152	p=0,573	p=0,260
Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 Utility Score	GEMINI-1	p=0,699	p=0,317	p=0,732	p=0,118	p=0,526	p=0,217
	GEMINI-2	**p=0,028**	p=0,072	p=0,629	p=0,961	**p=0,026**	p=0,371
Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 VAS	GEMINI-1	p=0,332	p=0,274	p=0,243	p=0,193	p=0,954	p=0,189
	GEMINI-2	p=0,624	p=0,250	p=0,620	p=0,485	p=0,050	p=0,143
Mortalität bis Woche 48[a]	GEMINI-1	-	-	-	-	-	-
	GEMINI-2	-	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	GEMINI-1	p=0,451	p=0,442	p=0,923	p=0,173	p=0,819	p=0,177
	GEMINI-2	p=0,865	p=0,266	p=0,806	p=0,238	**p=0,003**	p=0,184
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	GEMINI-1	p=0,624	p=0,187	p=0,561	p=0,815	p=0,962	p=0,336
	GEMINI-2	**p=0,006**	**p=0,009**	p=0,597	p=0,209	p=0,188	p=0,237
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	GEMINI-1	p=0,144	p=0,786	p=0,522	p=0,667	p=0,927	p=0,912
	GEMINI-2	p=0,765	p=0,363	p=0,728	p=0,524	p=0,409	p=0,501
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	GEMINI-1	p=0,213	p=0,994	p=0,913	p=0,696	p=0,213	p=0,413
	GEMINI-2	p=0,282	p=0,915	p=0,376	NA	p=1,000	NA

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48	GEMINI-1	p=0,440	p=0,160	p=0,978	p=0,797	p=0,348	p=0,337
	GEMINI-2	p=0,589	p=0,534	p=0,518	p=0,771	p=0,264	p=0,973
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48	GEMINI-1	p=0,510	p=0,218	p=0,838	p=0,357	p=0,520	p=0,944
	GEMINI-2	p=0,230	p=0,666	**p=0,033**	p=0,408	p=0,284	p=0,552
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48	GEMINI-1	p=0,273	p=0,283	**p=0,039**	p=0,605	p=0,598	p=0,584
	GEMINI-2	p=0,829	p=0,884	p=0,736	p=0,804	p=0,453	p=0,076
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes bis Woche 48	GEMINI-1	p=0,192	p=0,713	p=0,746	p=0,663	p=0,052	p=0,424
	GEMINI-2	p=0,217	p=0,963	p=0,120	p=0,575	p=0,931	p=0,315
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis Woche 48	GEMINI-1	p=0,912	p=0,914	p=0,319	p=0,465	p=0,481	p=0,382
	GEMINI-2	p=0,600	p=0,767	p=0,918	p=0,911	p=0,773	p=0,258
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48	GEMINI-1	NA	p=0,879	NA	NA	p=0,214	p=0,611
	GEMINI-2	p=0,196	NA	NA	NA	**p=0,030**	p=0,613
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bis Woche 48	GEMINI-1	p=0,730	p=0,568	p=0,755	NA	p=0,488	p=0,577
	GEMINI-2	p=0,357	p=0,648	p=0,592	p=0,620	p=1,000	NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48	GEMINI-1	NA	p=0,823	p=0,862	NA	p=0,122	p=0,912
	GEMINI-2	p=0,369	p=0,851	**p=0,008**	p=0,582	p=0,689	p=0,857
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48[a]	GEMINI-1	-	-	-	-	-	-
	GEMINI-2	-	-	-	-	-	-
Knochenspezifischer Biomarker: BSAP zu Woche 48	GEMINI-1	p=0,207	p=0,131	p=0,818	p=0,900	p=0,739	p=0,138
	GEMINI-2	p=0,574	p=0,385	**p=0,021**	p=0,255	p=0,053	p=0,939
Knochenspezifischer Biomarker: P1NP zu Woche 48	GEMINI-1	p=0,922	p=0,265	p=0,294	p=0,150	p=0,682	p=0,606
	GEMINI-2	p=0,808	p=0,824	p=0,155	p=0,766	p=0,070	p=0,978
Knochenspezifischer Biomarker: CTx zu Woche 48	GEMINI-1	p=0,743	p=0,794	p=0,172	p=0,228	p=0,166	p=0,441
	GEMINI-2	p=0,975	p=0,283	p=0,498	p=0,181	p=0,305	p=0,870

Knochenspezifischer Biomarker: Osteocalcin zu Woche 48	GEMINI-1	p=0,365	**p<0,001**	p=0,137	p=0,296	p=0,992	p=0,922
	GEMINI-2	p=0,444	p=0,188	p=0,788	p=0,980	p=0,214	p=0,949
Vitamin D-Spiegel zu Woche 48	GEMINI-1	**p=0,049**	p=0,422	p=0,060	p=0,187	p=0,531	p=0,243
	GEMINI-2	p=0,456	p=0,392	p=0,515	p=0,278	p=0,056	**p=0,006**

Quelle: Zusatzanalysen

[a] Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse wurden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Abkürzungen: NA = *not applicable* (implausible Schätzwerte durch die Modellierung)

4.3.1.3.24.1 Subgruppenanalysen: Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-2 liegen für die Subgruppenfaktoren Baseline CD4+ Zellzahl und Baseline Viruslast jeweils statistisch signifikante Interaktionen vor (p=0,031 bzw. p=0,004). Die Ergebnisse werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
CD4+ Zellzahl ≤ 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	32	26	25 (78)	25 (96)	0,81 [0,52; 1,24], p=0,329 0,14 [0,02; 1,25], p=0,079 -19,78% [-45,93%; 6,38%], p=0,138
CD4+ Zellzahl > 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	328	333	310 (95)	312 (94)	1,01 [0,97; 1,06], p=0,617 1,16 [0,61; 2,22], p=0,655 1,02% [-3,03%; 5,08%], p=0,622

Quellen: Tabelle 2.01 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für Baseline Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Viruslast ≤ 100.000					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	294	282	271 (92)	268 (95)	0,98 [0,94; 1,02], p=0,337 0,62 [0,31; 1,24], p=0,179 -2,01% [-5,99%; 1,97%], p=0,322
Viruslast > 100.000					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	66	77	64 (97)	69 (90)	1,11 [0,71; 1,73], p=0,658 4,03 [0,81; 20,07], p=0,088 9,58% [-11,78%; 30,94%], p=0,379

Quellen: Tabelle 2.01 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3).

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-121: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,955
Geschlecht	p=0,717
Ethnizität	p=0,920
Region	p=0,924
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,487
Baseline Viruslast	p=0,567

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.2 Subgruppenanalysen: Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-1 liegt für den Subgruppenfaktor Ethnizität und für GEMINI-2 für Baseline CD4+ Zellzahl jeweils eine statistisch signifikante Interaktion vor (p=0,027 bzw. 0,010). Die Ergebnisse werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
weiß					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	243	248	11 (5)	2 (1)	5,50 [1,23; 24,56], p=0,026 5,72 [1,25; 26,12], p=0,024 3,46% [0,07%; 6,85%], p=0,045
nicht-weiß					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	113	110	2 (2)	4 (4)	0,52 [0,10; 2,73], p=0,442 0,50 [0,09; 2,86], p=0,436 -1,21% [-5,12%; 2,71%], p=0,546

Quellen: Tabelle 2.02 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
CD4+ Zellzahl ≤ 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	32	26	4 (13)	0 (0)	7,36 [0,42; 130,80], p=0,174 8,37 [0,43; 162,99], p=0,161 12,43% [-27,52%; 52,39%], p=0,542
CD4+ Zellzahl > 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	328	333	3 (1)	7 (2)	0,45 [0,12; 1,71], p=0,010 0,44 [0,11; 1,73], p=0,240 -0,95% [-3,03%; 1,12%], p=0,368

Quellen: Tabelle 2.02 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-124: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,649
Geschlecht	p=0,976
Ethnizität	p=0,423
Region	p=0,646
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,573
Baseline Viruslast	p=0,780

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.3 Subgruppenanalysen: Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-2 liegt für den Subgruppenfaktor Alter eine statistisch signifikante Interaktion vor (p=0,027). Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
Alter < 35 Jahre							
GEMINI-2						4,97	0,02
DTG + 3TC	209	459,3±214,3	193	695,9±265,6	231,9±177,7	[-32,45; 42,02]	[-0,18; 0,22]
DTG + TDF/FTC	203	478,4±210,9	191	682,4±257,3	200,7±180,4	p=0,801	p=0,847
Alter ≥ 35 Jahre							
GEMINI-2						3,21	0,01
DTG + 3TC	151	460,6±219,4	144	677,6±268,0	214,0±149,9	[-41,09; 47,51]	[-0,23; 0,25]
DTG + TDF/FTC	156	456,8±251,4	149	699,3±364,5	237,7±190,9	p=0,887	p=0,928

Quelle: Tabellen 2.05 und 2.07 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Behandlung×Visit und Baseline CD4+ Zellzahl×Visit

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-126: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,257
Geschlecht	p=0,715
Ethnizität	p=0,967
Region	p=0,884
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,879
Baseline Viruslast	p=0,800

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.4 Subgruppenanalysen: Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-2 liegen für die Subgruppenfaktoren Alter und Baseline CD4+ Zellzahl jeweils statistisch signifikante Interaktionen für den Utility Score vor (p=0,028 bzw. p=0,026). Die Ergebnisse werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D Utility Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
Alter < 35 Jahre							
GEMINI-2						0,002	0,025
DTG + 3TC	209	0,950±0,07	209	0,974±0,05	0,024±0,07	[-0,011; 0,015]	[-0,17; 0,22]
DTG + TDF/FTC	203	0,953±0,07	202	0,973±0,07	0,020±0,08	p=0,740	p=0,801
Alter ≥ 35 Jahre							
GEMINI-2						-0,008	-0,077
DTG + 3TC	151	0,944±0,09	151	0,953±0,10	0,009±0,09	[-0,023; 0,007]	[-0,30; 0,15]
DTG + TDF/FTC	156	0,933±0,12	156	0,956±0,08	0,024±0,10	p=0,309	p=0,502

Quelle: Tabellen 5.01 und 5.04 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Baseline EQ-5D, Behandlung×Visit und Baseline EQ-5D×Visit.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D Utility Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
CD4+ Zellzahl ≤ 200							
GEMINI-2						0,008	0,033
DTG + 3TC	32	0,956±0,07	32	0,963±0,08	0,007±0,07	[-0,027; 0,042]	[-0,49; 0,55]
DTG + TDF/FTC	26	0,933±0,09	26	0,946±0,08	0,013±0,07	p=0,664	p=0,901
CD4+ Zellzahl > 200							
GEMINI-2						-0,003	-0,042
DTG + 3TC	328	0,946±0,08	328	0,965±0,08	0,019±0,08	[-0,013; 0,007]	[-0,20; 0,11]
DTG + TDF/FTC	333	0,945±0,10	332	0,967±0,07	0,023±0,09	p=0,574	p=0,588

Quelle: Tabellen 5.01 und 5.04 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Baseline EQ-5D, Behandlung×Visit und Baseline EQ-5D×Visit.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-129: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**	
	Utility Score	**VAS**
Alter	p=0,351	p=0,849
Geschlecht	p=0,925	p=0,844
Ethnizität	p=0,649	p=0,613
Region	p=0,586	p=0,907
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,890	p=0,428
Baseline Viruslast	p=0,394	p=0,657

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.5 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 48 - RCT

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die geringe Anzahl der Ereignisse dies lt. der methodischen Vorgaben nicht erfordert.

4.3.1.3.24.6 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-2 liegt für den Subgruppenfaktor Baseline CD4+ Zellzahl eine statistisch signifikante Interaktion vor (p=0,003). Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
CD4+ Zellzahl ≤ 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	32	26	18 (56)	24 (92)	0,72 [0,49; 1,04], p=0,081 0,10 [0,02; 0,51], p=0,006 -34,09% [-61,66%; -6,53%], p=0,015
CD4+ Zellzahl > 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	328	333	249 (76)	260 (78)	0,97 [0,90; 1,06], p=0,525 0,88 [0,61; 1,26], p=0,482 -2,15% [-8,55%; 4,26%], p=0,512

Quellen: Tabelle 3.05 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-131: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,815
Geschlecht	p=0,358
Ethnizität	p=0,705
Region	p=0,784
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,408
Baseline Viruslast	**p=0,045**

Quelle: eigene Berechnungen

Für den Subgruppenfaktor „Baseline Viruslast“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,045). Die meta-analytischen Ergebnisse für die entsprechenden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	282	282	220 (78)	228 (81)	0,96 [0,89; 1,05], p=0,399 0,84 [0,56; 1,26], p=0,403 -2,87% [-9,54%; 3,80%], p=0,399
GEMINI -2	294	282	222 (76)	221 (78)	0,98 [0,89; 1,07], p=0,583 0,86 [0,58; 1,27], p=0,439 -2,20% [-9,07%; 4,67%], p=0,530
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI -1	74	76	56 (76)	67 (88)	0,86 [0,74; 1,00], p=0,047 0,41 [0,17; 0,98], p=0,045 -12,66% [-24,74%; -0,57%], p=0,040
GEMINI -2	66	77	45 (68)	63 (82)	0,79 [0,62; 1,01], p=0,061 0,46 [0,21; 1,00], p=0,051 -18,20% [-33,76%; -2,65%], p=0,022

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

In beiden Subgruppen (und jeweils in beiden Studien) sind die Ereignisraten jeweils niedriger unter DTG + 3TC als im Vergleichsarm. In der Subgruppe der Patienten mit niedrigerer Viruslast bei Baseline ist der Unterschied nicht statistisch signifikant. Bei den Patienten mit höherer Baseline Viruslast ist dieser Unterschied in beiden Studien mit etwas mehr als 12 % (GEMINI-1) bzw. 18 % (GEMINI-2) deutlicher ausgeprägt und in GEMINI-1 hinsichtlich des bewertungsrelevanten RR auch statistisch signifikant (p=0,047).

Tabelle 4-133: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,807	
Modell mit festen Effekten	0,97 [0,91 – 1,03] p=0,365
Modell mit zufälligen Effekten	0,97 [0,91 – 1,03] p=0,365
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,562	
Modell mit festen Effekten	0,84 [0,74 – 0,96] p=0,008
Modell mit zufälligen Effekten	0,84 [0,74 – 0,96] p=0,008
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Für die Patienten mit niedrigerer Baseline Viruslast ist der beobachtete numerische Effekt zugunsten von DTG + 3TC nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe der Patienten mit höherer Baseline Viruslast zeigt die Meta-Analyse, dass der beobachtete Effekt einer geringeren Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse unter DTG + 3TC im Vergleich zu der Vergleichstherapie statistisch signifikant ist (p=0,008).

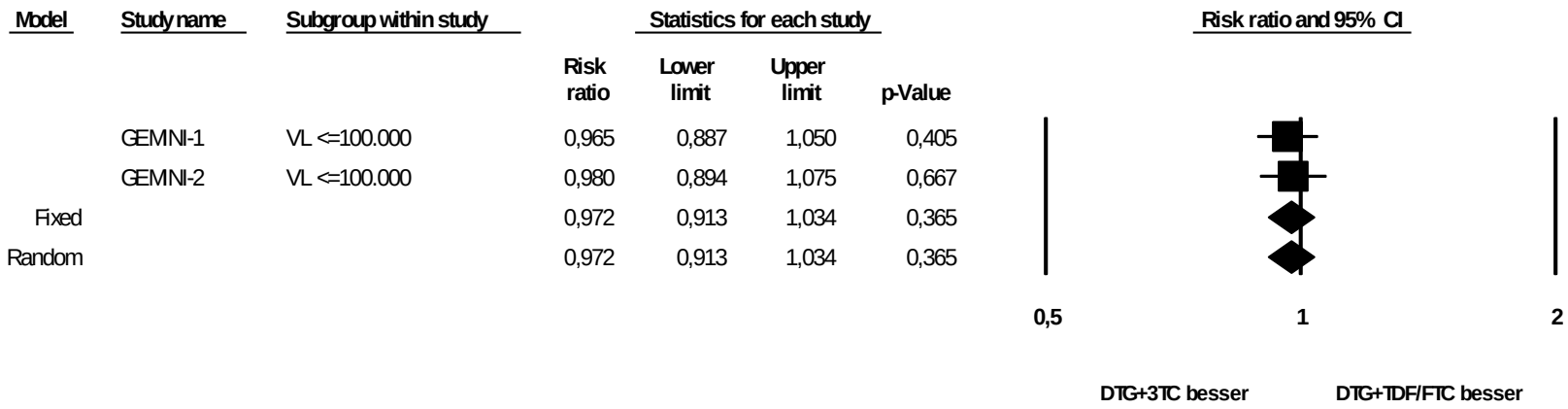


Abbildung 28: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

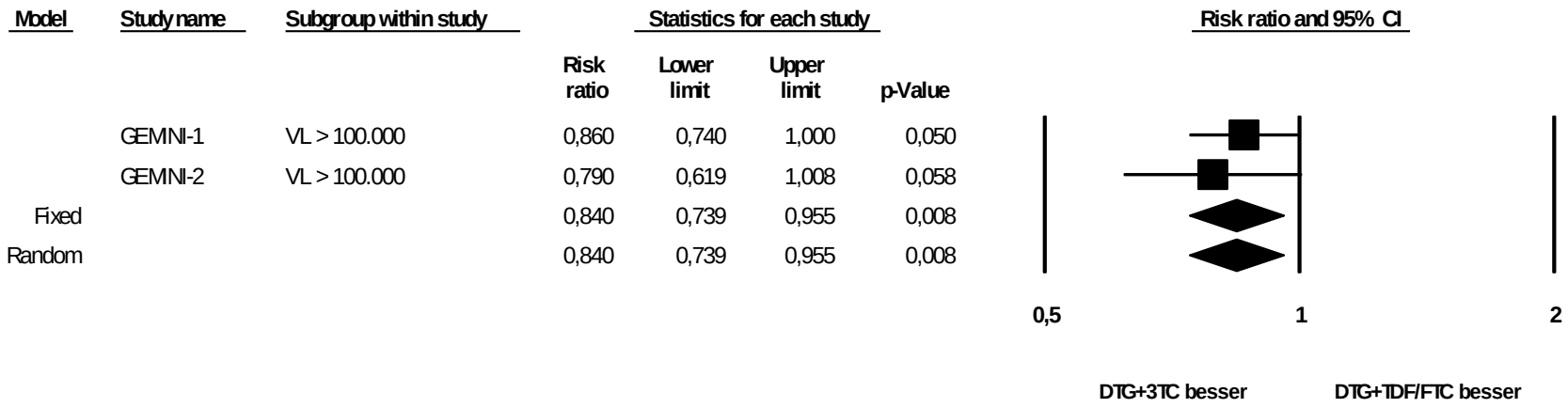


Abbildung 29: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

4.3.1.3.24.7 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-2 liegen für die Subgruppenfaktoren Alter und Geschlecht jeweils statistisch signifikante Interaktionen vor (p=0,006 bzw. p=0,009). Die Ergebnisse werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Alter < 35 Jahre					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	209	203	7 (3)	19 (9)	0,36 [0,15; 0,84], p=0,018 0,34 [0,14; 0,83], p=0,018 -6,20% [-11,53%; -0,87%], p=0,023
Alter ≥ 35 Jahre					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	151	156	19 (13)	13 (8)	1,51 [0,78; 2,95], p=0,223 1,57 [0,75; 3,32], p=0,233 3,75% [-3,21%; 10,71%], p=0,291

Quellen: Tabelle 3.06 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
weiblich					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	54	46	7 (13)	1 (2)	6,34 [0,83; 48,18], p=0,074 7,15 [0,80; 63,78], p=0,078 6,53% [-4,03%; 17,08%], p=0,225
männlich					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	306	313	19 (6)	31 (10)	0,62 [0,36; 1,08], p=0,091 0,59 [0,33; 1,08], p=0,088 -4,89% [-9,89%; 0,12%], p=0,056

Quellen: Tabelle 3.06 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-136: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,060
Geschlecht	p=0,629
Ethnizität	p=0,437
Region	p=0,339
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,383
Baseline Viruslast	p=0,879

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.8 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 - RCT

Auf Einzelstudienebene liegen für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor. Es werden daher in diesem Modul keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 berichtet.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-137: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,270
Geschlecht	p=0,353
Ethnizität	p=0,891
Region	p=0,452
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,600
Baseline Viruslast	p=0,655

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.9 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten - RCT

Auf Einzelstudienebene liegen für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor. Es werden daher in diesem Modul keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 berichtet.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-138: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,883
Geschlecht	p=0,922
Ethnizität	p=0,460
Region	p=0,993
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,482
Baseline Viruslast	p=0,883

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.10 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - RCT

Auf Einzelstudienebene liegen für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor. Es werden daher in diesem Modul keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 berichtet.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-139: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,867
Geschlecht	p=0,149
Ethnizität	p=0,681
Region	p=0,639
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,901
Baseline Viruslast	p=0,378

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.11 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-2 liegt für den Subgruppenfaktor Ethnizität eine statistisch signifikante Interaktion vor (p=0,033). Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
weiß					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	237	249	39 (16)	34 (14)	1,19 [0,78; 1,82], p=0,409 1,24 [0,75; 2,05], p=0,396 3,08% [-3,42%; 9,58%], p=0,354
nicht-weiß					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	123	110	14 (11)	23 (21)	0,55 [0,30; 1,02], p=0,057 0,49 [0,24; 1,02], p=0,056 -9,00% [-18,47%; 0,46%], p=0,062

Quellen: Tabelle 3.05 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-141: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,778
Geschlecht	p=0,546
Ethnizität	p=0,301
Region	p=0,988
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,910
Baseline Viruslast	p=0,840

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.12 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-1 liegt für den Subgruppenfaktor Ethnizität eine statistisch signifikante Interaktion vor (p=0,039). Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
weiß					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	243	248	28 (12)	42 (17)	0,68 [0,44; 1,06], p=0,089 0,63 [0,38; 1,06], p=0,084 -5,57% [-11,65%; 0,51%], p=0,072
nicht-weiß					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	113	110	26 (23)	18 (16)	1,41 [0,82; 2,42], p=0,214 1,53 [0,78; 2,99], p=0,213 6,56% [-3,85%; 16,96%], p=0,217

Quellen: Tabelle 3.05 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-143: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Psychiatrische Erkrankungen

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,324
Geschlecht	p=0,449
Ethnizität	p=0,275
Region	p=0,975
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,321
Baseline Viruslast	p=0,528

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.13 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - RCT

Auf Einzelstudienebene liegen für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor. Es werden daher in diesem Modul keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 berichtet.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-144: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,898
Geschlecht	p=0,751
Ethnizität	p=0,176
Region	p=0,327
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,439
Baseline Viruslast	p=0,187

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.14 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - RCT

Auf Einzelstudienebene liegen für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor. Es werden daher in diesem Modul keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 berichtet.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-145: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,763
Geschlecht	p=0,723
Ethnizität	p=0,674
Region	p=0,629
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,402
Baseline Viruslast	p=0,946

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.15 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-2 liegt für den Subgruppenfaktor Baseline CD4+ Zellzahl eine statistisch signifikante Interaktion vor (p=0,030). Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
CD4+ Zellzahl ≤ 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	32	26	5 (16)	7 (27)	0,58 [0,21; 1,59], p=0,288 0,50 [0,14; 1,84], p=0,299 -10,45% [-31,87%; 10,98%], p=0,339
CD4+ Zellzahl > 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	328	333	30 (9)	14 (4)	2,14 [1,15; 3,96], p=0,016 2,26 [1,17; 4,35], p=0,015 4,95% [1,24%; 8,66%], p=0,009

Quellen: Tabelle 3.05 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-147: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,349
Geschlecht	p=0,624
Ethnizität	p=0,711
Region	p=0,654
Baseline CD4+ Zellzahl	**p=0,013**
Baseline Viruslast	p=0,990

Quelle: eigene Berechnungen

Für den Subgruppenfaktor „Baseline CD4+ Zellzahl“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,013). Die meta-analytischen Ergebnisse für die entsprechenden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-1	31	29	2 (6)	3 (10)	0,67 [0,12; 3,65], p=0,214 0,67 [0,10; 4,42], p=0,673 3,96% [-20,91%; 28,84%], p=0,755
GEMINI -2	32	26	5 (16)	7 (27)	0,58 [0,21; 1,59], p=0,288 0,50 [0,14; 1,84], p=0,299 -10,45% [-31,87%; 10,98%], p=0,339
Baseline CD4+ Zellzahl > 200					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI -1	325	329	17 (5)	8 (2)	2,14 [0,94; 4,88], p=0,072 2,20 [0,94; 5,18], p=0,071 2,71% [-0,23%; 5,64%], p=0,071
GEMINI -2	328	333	30 (9)	14 (4)	2,14 [1,15; 3,96], p=0,016 2,26 [1,17; 4,35], p=0,015 4,95% [1,24%; 8,66%], p=0,009

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

In der Subgruppe der Patienten mit niedrigerer Baseline CD4+ Zellzahl liegen die Raten des Auftretens dieser unerwünschten Ereignisse (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) unter DTG + 3TC niedriger als im Vergleichsarm. Diese Unterschiede sind – auch bedingt durch die geringe Patientenzahl mit solchen Ereignissen - nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe der Patienten mit höherer Baseline CD4+ Zellzahl liegen die Raten unter DTG + 3TC um knapp 3 bzw. 5 Prozentpunkte höher als im Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant in GEMINI-2 (p=0,009). Es ist dabei zu beachten, dass in beiden Subgruppen und in jeweils beiden Behandlungsgruppen die Ereignisrate in der Studie GEMINI-2 deutlich höher liegt, als in der Studie GEMINI-1. Für diesen Unterschied konnte keine plausible Erklärung identifiziert werden.

Tabelle 4-149: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

	Relatives Risiko DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,887	
Modell mit festen Effekten	0,60 [0,25 – 1,44] p=0,254
Modell mit zufälligen Effekten	0,60 [0,25 – 1,44] p=0,254
Baseline CD4+ Zellzahl > 200	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=1,000	
Modell mit festen Effekten	2,14 [1,31 – 3,51] p=0,003
Modell mit zufälligen Effekten	2,14 [1,31 – 3,51] p=0,003
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Für die Patienten mit niedriger Baseline CD4+ Zellzahl ist der beobachtete Effekt zugunsten von DTG + 3TC nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe der Patienten mit höherer Baseline Viruslast zeigt die Meta-Analyse, dass der beobachtete Effekt zugunsten der Vergleichstherapie gegenüber DTG + 3TC statistisch signifikant ist (p=0,002). Die medizinische Plausibilität dieser Effektmodifikation erschließt sich nicht, so dass eine solche Trennung mit zwei entgegengesetzten Trends für zwei Subgruppen – so wie hier beobachtet - auch auf einen Zufallsbefund hindeuten könnte. Es ist zusätzlich zu beachten, dass die Subgrppe der Patienten mit der niedrigeren CD4+-Zellzahl zu Baseline nur knapp 10 % der jeweiligen Studienpatienten umfasst, und dadurch bereits einzelne Ereignisse einen größeren Einfluss auf das Ergebnis haben.

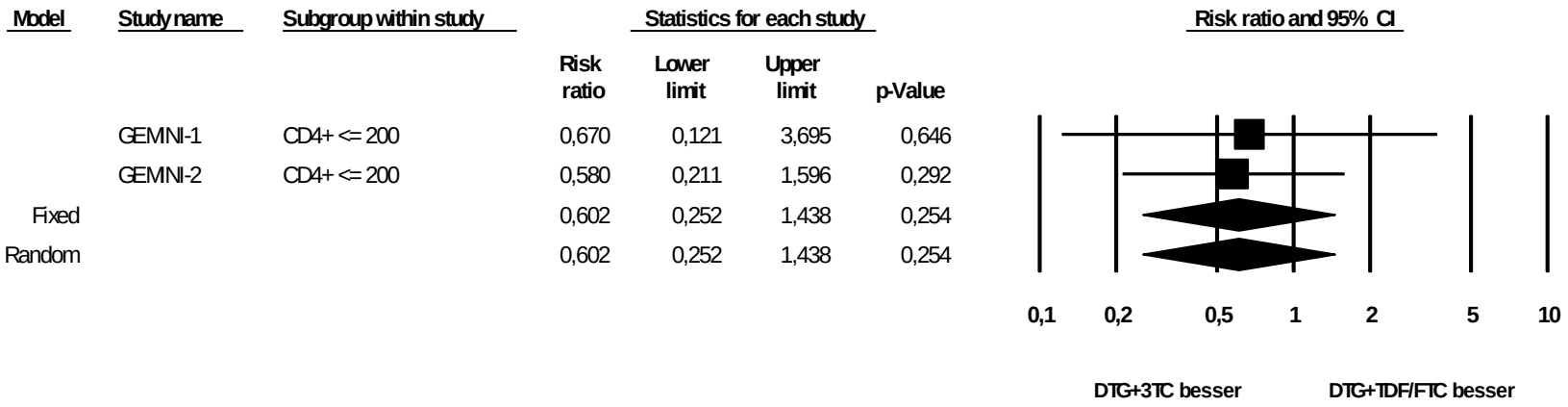


Abbildung 30: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

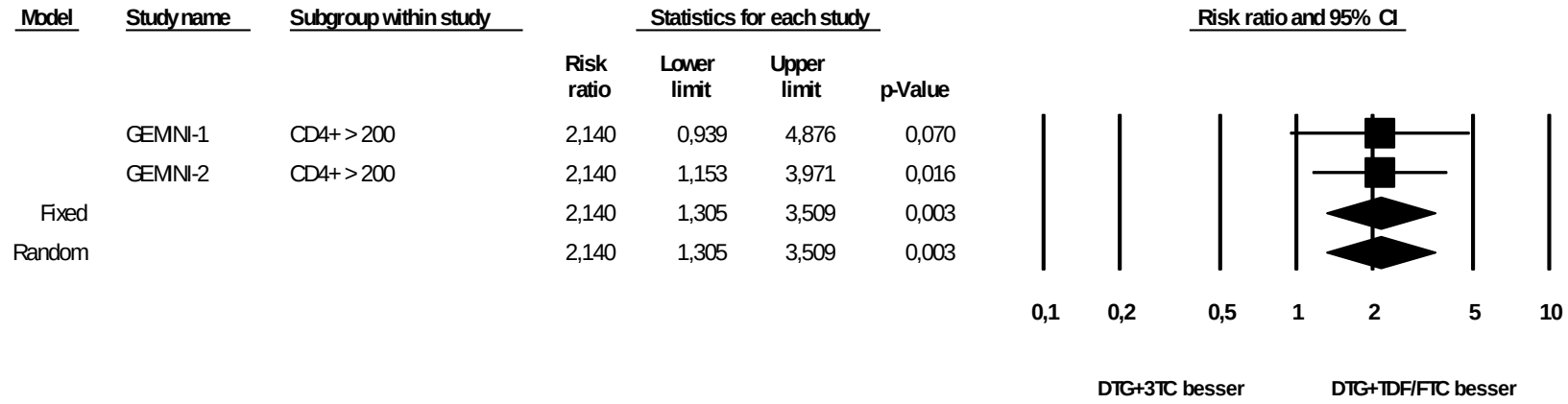


Abbildung 31: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl > 200

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

4.3.1.3.24.16 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege - RCT

Auf Einzelstudienebene liegen für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor. Es werden daher in diesem Modul keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 berichtet.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-150: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,705
Geschlecht	p=0,580
Ethnizität	p=0,858
Region	p=0,675
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,562
Baseline Viruslast	p=0,979

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.17 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-2 liegt für den Subgruppenfaktor Ethnizität eine statistisch signifikante Interaktion vor (p=0,008). Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
weiß					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	237	249	13 (5)	9 (4)	1,52 [0,66; 3,49], p=0,321 1,55 [0,65; 3,73], p=0,324 1,71% [-1,97%; 5,39%], p=0,362
nicht-weiß					
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG +3TC vs. DTG + TDF/FTC
GEMINI-2	123	110	4 (3)	14 (13)	0,26 [0,09; 0,76], p=0,014 0,23 [0,07; 0,73], p=0,013 -10,23% [-18,42%; -2,04%], p=0,014

Quellen: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Effektschätzer adjustiert für CD4+ Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 pro mm^3) und Viruslast (≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-152: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,745
Geschlecht	p=0,697
Ethnizität	p=0,114
Region	p=0,406
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,283
Baseline Viruslast	p=0,916

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.18 Subgruppenanalysen: Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 - RCT

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die geringe Anzahl der Ereignisse dies lt. der methodischen Vorgaben nicht erfordert.

4.3.1.3.24.19 Subgruppenanalysen: Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT

Zuerst werden nachfolgend die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf dem Niveau der Einzelstudien dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation für mindestens eine der beiden Studien auftrat.

Für die Studie GEMINI-2 liegt für den Subgruppenfaktor Ethnizität eine statistisch signifikante Interaktion vor (p=0,021). Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
weiß							
GEMINI-2						-2,50	-0,51
DTG + 3TC	235	12,42±3,30	226	13,64±4,48	1,26±3,41	[-3,28; -1,71]	[-0,69; -0,32]
DTG + TDF/FTC	249	12,62±4,19	238	16,34±5,85	3,75±4,16	p<0,001	p<0,001
nicht-weiß							
GEMINI-2						-5,73	-0,74
DTG + 3TC	123	12,42±4,57	110	13,75±5,22	1,33±4,24	[-6,93; -4,53]	[-0,93; -0,55]
DTG + TDF/FTC	110	13,97±4,42	99	19,46±7,41	5,43±6,29	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabellen 3.13 und 3.15 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-154: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von BSAP gegenüber Baseline zu Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,918
Geschlecht	p=0,158
Ethnizität	p=0,633
Region	p=0,894
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,057
Baseline Viruslast	p=0,073

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.20 Subgruppenanalysen: Veränderung des Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP) gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT

Auf Einzelstudienebene liegen für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor. Es werden daher in diesem Modul keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 berichtet.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-155: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
Alter	p=0,400
Geschlecht	**p=0,009**
Ethnizität	p=0,301
Region	p=0,516
Baseline CD4+ Zellzahl	**p=0,011**
Baseline Viruslast	**p=0,006**

Quelle: eigene Berechnungen

Für die Subgruppenfaktoren „Geschlecht“, „Baseline CD4+ Zellzahl“ und „Baseline Viruslast“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,009, p=0,011 bzw. p=0,006). Die meta-analytischen Ergebnisse für die entsprechenden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Geschlecht:

Tabelle 4-156: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: ANCOVA	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
weiblich							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	58	45,1±17,08	54	47,7±18,98	1,8±16,01	-14,5 [-20,4; -8,6] p<0,001	-0,38 [-0,77; 0,01] p=0,058
DTG + TDF/FTC	52	45,7±17,55	48	61,7±22,58	16,5±19,86		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	54	49,3±21,78	48	53,5±17,38	6,7±21,38	-12,0 [-19,3; -4,7] p=0,001	-0,27 [-0,69; 0,15] p=0,208
DTG + TDF/FTC	46	49,7±24,99	40	65,8±25,14	17,3±27,18		
männlich							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	296	50,7±24,92	270	50,7±18,22	-0,2±20,47	-12,2 [-14,7; -9,7] p<0,001	-0,75 [-0,92; -0,58] p<0,001
DTG + TDF/FTC	305	50,2±21,34	286	62,9±18,12	12,6±18,53		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	304	53,3±22,70	289	53,7±17,78	0,5±18,95	-13,0 [-15,7; -10,2] p<0,001	-0,74 [-0,91; -0,57] p<0,001
DTG + TDF/FTC	313	56,3±25,09	297	67,7±23,20	11,6±22,74		

Quellen: Tabellen 3.13 und 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern liegt jeweils eine deutlichere Verbesserung dieses Biomarkers unter DTG + 3TC in beiden Studien vor. Bei den Frauen ist die mittlere Änderung statistisch signifikant (p<0,001), das Hedges' g jedoch nicht. Bei den Männern sind alle dargestellten Effektschätzer statistisch signifikant (p<0,001).

Tabelle 4-157: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Geschlecht

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
weiblich	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,709	
Modell mit festen Effekten	-0,33 [-0,62; -0,04] p=0,024
Modell mit zufälligen Effekten	-0,33 [-0,62; -0,04] p=0,024
männlich	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,950	
Modell mit festen Effekten	-0,74 [-0,83; -0,62] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,74 [-0,83; -0,62] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Sowohl für die Frauen als auch für die Männer liegen in der Meta-Analyse statistisch signifikante Effekte zugunsten von DTG + 3TC vor (p=0,024 bzw. p<0,001), wobei der Effekt in der Subgruppe der Männer deutlicher ausgeprägt ist.

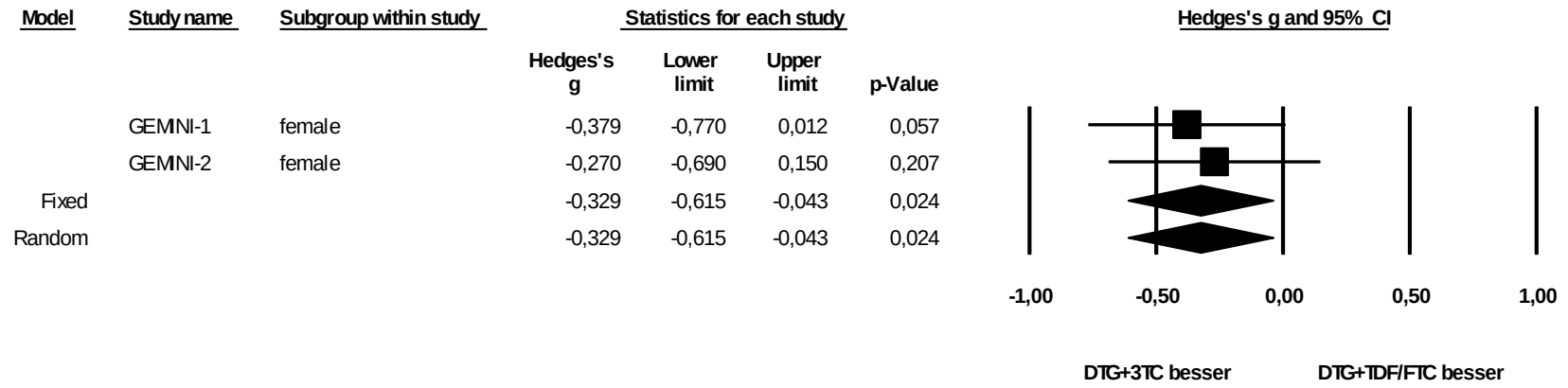


Abbildung 32: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – weiblich

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

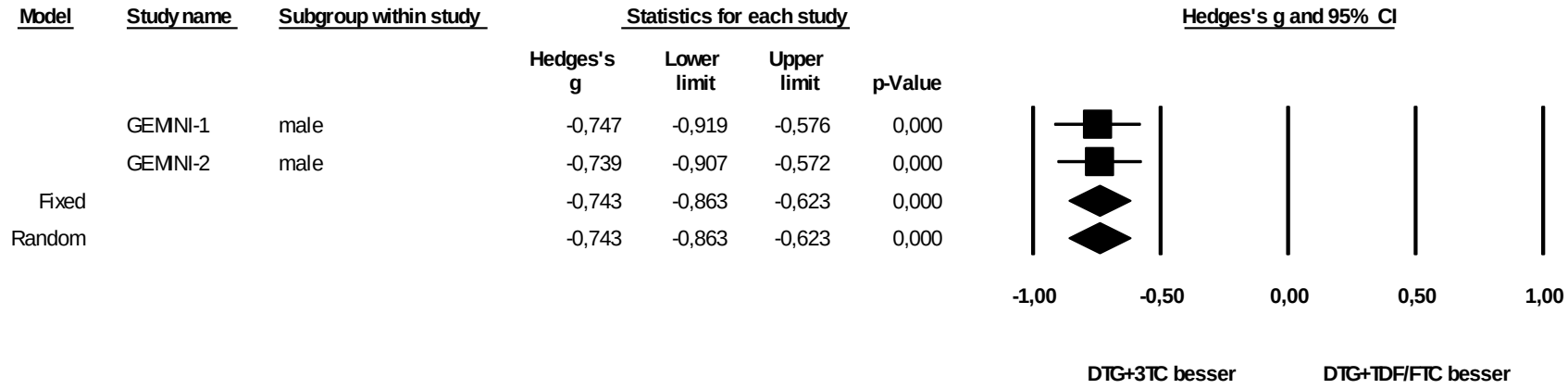


Abbildung 33: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – männlich

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Baseline CD4+ Zellzahl:

Tabelle 4-158: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: ANCOVA	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	31	45,2±23,32	26	50,9±14,53	10,3±17,73	-11,7 [-19,9; -3,5] p=0,005	-0,22 [-0,76; 0,320] p=0,009
DTG + TDF/FTC	29	50,2±23,89	27	67,0±24,56	18,1±30,04		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	31	53,3±21,41	28	58,5±19,08	5,3±21,31	-16,9 [-26,3; -7,5] p<0,001	-0,29 [-0,83; 0,26] p=0,300
DTG + TDF/FTC	26	53,5±26,21	25	74,2±29,98	20,6±39,66		
Baseline CD4+ Zellzahl > 200							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	323	50,2±23,93	298	50,1±18,67	-0,7±19,74	-12,7 [-15,2; -10,3] p<0,001	-0,81 [-0,98; -0,64] p<0,001
DTG + TDF/FTC	328	49,5±20,62	307	62,3±18,20	12,7±17,41		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	327	52,6±22,72	309	53,2±17,53	1,0±19,22	-12,5 [-15,2; -9,8] p<0,001	-0,73 [-0,90; -0,57] p<0,001
DTG + TDF/FTC	333	55,6±25,09	312	66,9±22,77	11,6±21,47		

Quellen: Tabellen 3.13 und 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

In beiden Subgruppen liegt jeweils eine deutlichere Verbesserung dieses Biomarkers unter DTG + 3TC in beiden Studien vor. Bei den Patienten mit niedriger Baseline CD4+ Zellzahl ist die mittlere Änderung statistisch signifikant (p=0,005 bzw. p<0,001), das Hedges' g jedoch

nur in GEMINI-2. Bei den Patienten mit höherer Baseline CD4+ Zellzahl sind alle dargestellten Effektschätzer statistisch signifikant ($p<0,001$).

Tabelle 4-159: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

	Hedges' g **DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC** **[95% KI], p-Wert**
Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,861	
Modell mit festen Effekten	-0,25 [-0,64; 0,13] p=0,194
Modell mit zufälligen Effekten	-0,25 [-0,64; 0,13] p=0,194
Baseline CD4+ Zellzahl > 200	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,525	
Modell mit festen Effekten	-0,77 [-0,89; -0,66] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,77 [-0,89; -0,66] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Während in der Subgruppe der Patienten mit niedriger Baseline CD4+ Zellzahl in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effekt vorliegt, ist der Unterschied in der Subgruppe der Patienten mit höherer Baseline CD4+ Zellzahl statistisch signifikant zugunsten von DTG + 3TC (p<0,001).

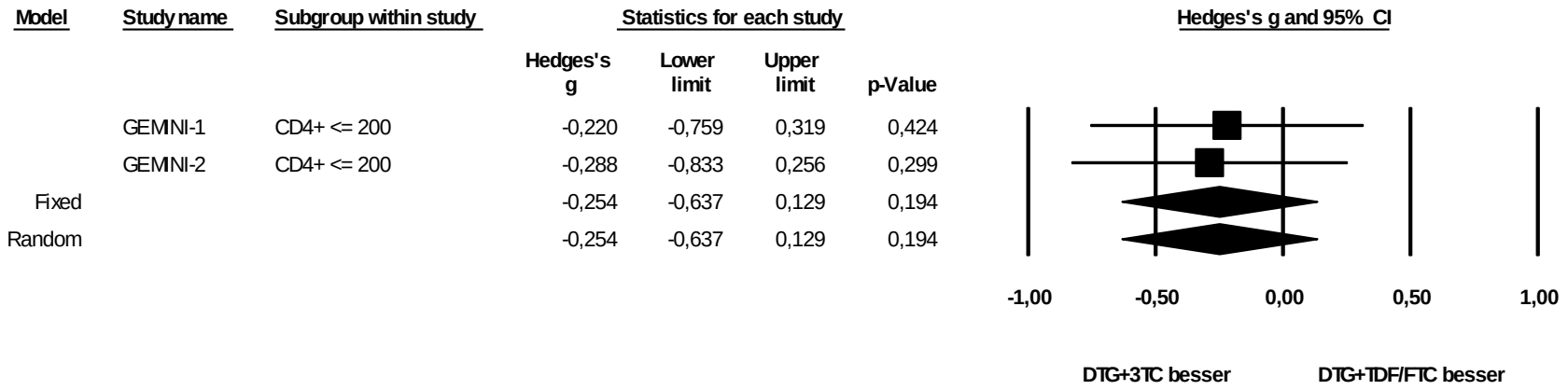


Abbildung 34: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Model	Study name	Subgroup within study	Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	CD4+ > 200	-0,810	-0,976	-0,644	0,000
	GEMINI-2	CD4+ > 200	-0,735	-0,897	-0,572	0,000
Fixed			-0,772	-0,888	-0,655	0,000
Random			-0,772	-0,888	-0,655	0,000

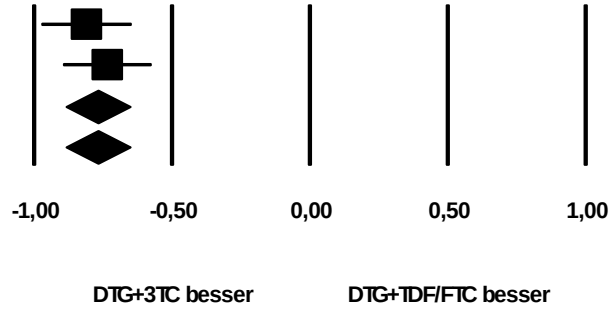


Abbildung 35: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl > 200

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Baseline Viruslast:

Tabelle 4-160: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: ANCOVA	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	281	51,5±24,45	257	50,6±18,96	-1,5±20,51	-12,2 [-14,9; -9,6] p<0,001	-0,73 [-0,90; -0,55] p<0,001
DTG + TDF/FTC	281	50,8±20,78	264	62,3±18,29	11,6±17,66		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	293	53,3±22,91	272	53,3±17,31	0,5±19,17	-13,5 [-16,4; -10,6] p<0,001	-0,74 [-0,91; -0,57] p<0,001
DTG + TDF/FTC	282	55,9±25,96	268	67,9±23,17	12,3±23,48		
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	73	43,2±20,44	67	48,8±15,86	6,8±15,12	-14,1 [-19,2; -9,0] p<0,001	-0,43 [-0,77; -0,09] p=0,013
DTG + TDF/FTC	76	45,0±20,70	70	64,5±20,60	19,1±21,47		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	65	50,0±20,99	65	54,9±19,34	4,9±20,12	-10,3 [-16,1; -4,4] p<0,001	-0,28 [-0,62; 0,06] p=0,112
DTG + TDF/FTC	77	53,9±21,93	69	65,7±24,40	12,2±22,93		

Quellen: Tabellen 3.13 und 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

In beiden Subgruppen liegt jeweils eine deutlichere Verbesserung dieses Biomarkers unter DTG + 3TC in beiden Studien vor. Bei den Patienten mit niedriger Baseline Viruslast sind alle dargestellten Effektschätzer statistisch signifikant (p<0,001). Bei den Patienten mit

höherer Baseline Viruslast ist die mittlere Änderung statistisch signifikant ($p<0,001$), das Hedges‘ g jedoch nur in GEMINI-1.

Tabelle 4-161: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,909	
Modell mit festen Effekten	-0,73 [-0,86; -0,61] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,73 [-0,86; -0,61] p<0,001
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,532	
Modell mit festen Effekten	-0,35 [-0,59; -0,11] p=0,004
Modell mit zufälligen Effekten	-0,35 [-0,59; -0,11] p=0,004
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

In beiden Subgruppen liegen in der Meta-Analyse statistisch signifikante Effekte zugunsten von DTG + 3TC vor (p<0,001 bzw. p=0,004), wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit niedriger Baseline Viruslast deutlicher ausgeprägt ist.

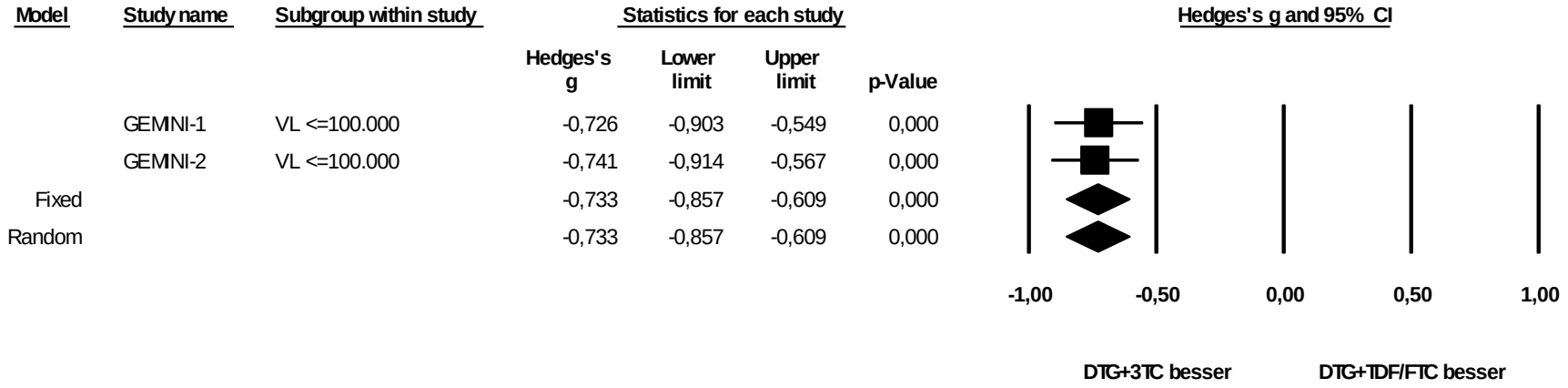


Abbildung 36: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

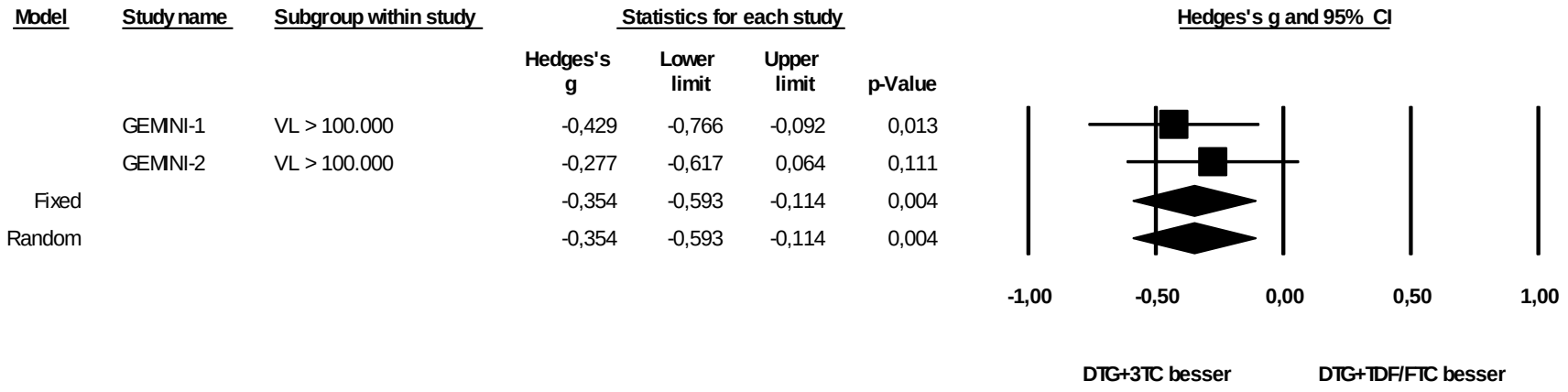


Abbildung 37: Meta-Analyse für Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

4.3.1.3.24.21 Subgruppenanalysen: Veränderung des type 1 collagen cross-linked C-telopeptide (CTx) gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT

Auf Einzelstudienebene liegen für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Interaktionstests vor. Es werden daher in diesem Modul keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 berichtet.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-162: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,213
Geschlecht	**p=0,009**
Ethnizität	**p=0,004**
Region	p=0,059
Baseline CD4+ Zellzahl	**p<0,001**
Baseline Viruslast	p=0,090

Quelle: eigene Berechnungen

Für die Subgruppenfaktoren „Geschlecht“, „Ethnizität“ und „Baseline CD4+ Zellzahl“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,009, p=0,004 bzw. p<0,001). Die meta-analytischen Ergebnisse für die entsprechenden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Geschlecht:

Tabelle 4-163: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: ANCOVA	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
weiblich							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	59	0,31±0,181	54	0,47±0,216	0,15±0,193	-0,22 [-0,33; -0,10] p<0,001	-0,32 [-0,71; 0,07] p=0,109
DTG + TDF/FTC	52	0,37±0,185	48	0,69±0,344	0,36±0,260		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	54	0,34±0,211	48	0,53±0,300	0,19±0,344	-0,14 [-0,28; -0,001] p=0,049	-0,16 [-0,59; 0,26] p=0,446
DTG + TDF/FTC	45	0,33±0,178	40	0,65±0,470	0,33±0,463		
männlich							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	296	0,44±0,273	271	0,57±0,293	0,13±0,251	-0,20 [-0,25; -0,15] p<0,001	-0,68 [-0,85; -0,50] p<0,001
DTG + TDF/FTC	301	0,44±0,265	286	0,77±0,438	0,33±0,353		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	301	0,44±0,195	289	0,57±0,295	0,13±0,271	-0,21 [-0,27; -0,16] p<0,001	-0,65 [-0,82; -0,48] p<0,001
DTG + TDF/FTC	310	0,47±0,258	297	0,81±0,413	0,33±0,351		

Quellen: Tabellen 3.13 und 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern liegt jeweils eine deutlichere Verbesserung dieses Biomarkers unter DTG + 3TC in beiden Studien vor. Bei den Frauen ist die mittlere Änderung statistisch signifikant (p<0,001 bzw. p=0,049), das Hedges' g jedoch nicht. Bei den Männern sind alle dargestellten Effektschätzer statistisch signifikant (p<0,001).

Tabelle 4-164: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Geschlecht

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
weiblich	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,599	
Modell mit festen Effekten	-0,25 [-0,53; 0,04] p=0,090
Modell mit zufälligen Effekten	-0,25 [-0,53; 0,04] p=0,090
männlich	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,822	
Modell mit festen Effekten	-0,66 [-0,78; -0,54] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,66 [-0,78; -0,54] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Während in der Subgruppe der Frauen in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effekt vorliegt, ist der Unterschied in der Subgruppe der Männer statistisch signifikant zugunsten von DTG + 3TC (p<0,001).

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	female	-0,319	-0,708	0,071	0,109
	GEMINI-2	female	-0,164	-0,587	0,258	0,446
Fixed			-0,248	-0,534	0,038	0,090
Random			-0,248	-0,534	0,038	0,090

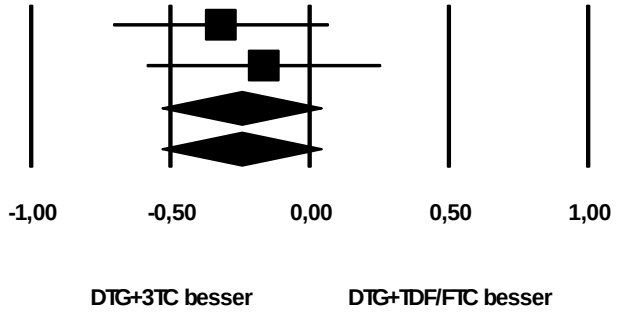


Abbildung 38: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – weiblich

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

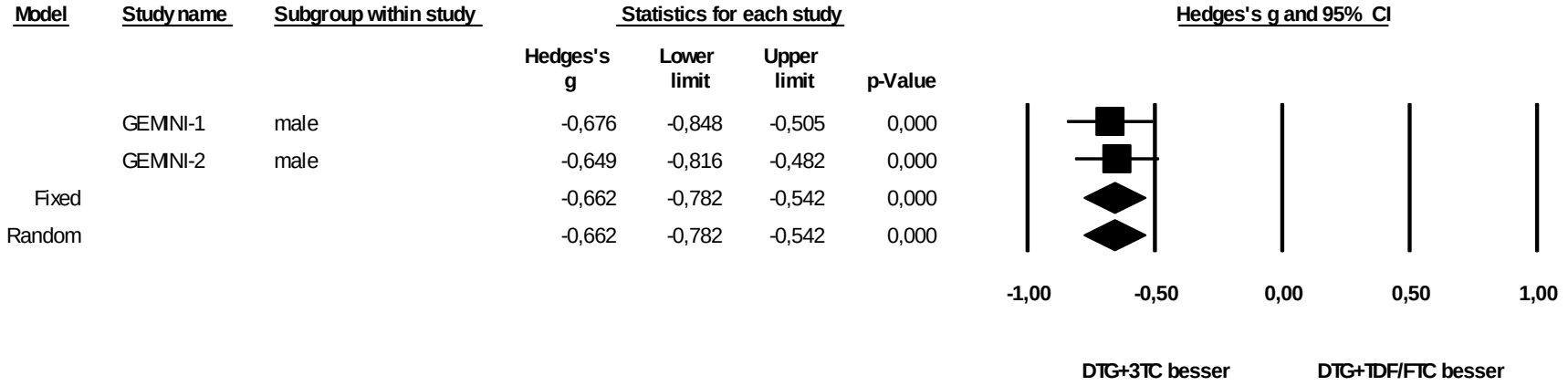


Abbildung 39: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – männlich

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Ethnizität:

Tabelle 4-165: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: ANCOVA	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
weiß							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	242	0,42±0,276	223	0,56±0,296	0,13±0,239	-0,23 [-0,28; -0,18] p<0,001	-0,71 [-0,95; -0,57] p<0,001
DTG + TDF/FTC	246	0,42±0,253	233	0,78±0,452	0,36±0,332		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	232	0,42±0,210	227	0,54±0,258	0,12±0,255	-0,22 [-0,27; -0,16] p<0,001	-0,58 [-0,77; -0,40] p<0,001
DTG + TDF/FTC	246	0,45±0,267	238	0,78±0,423	0,33±0,355		
nicht-weiß							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	113	0,39±0,235	102	0,54±0,256	0,14 ±0,249	-0,14 [-0,22; -0,06] p<0,001	-0,29 [-0,57; -0,01] p=0,042
DTG + TDF/FTC	107	0,44±0,269	101	0,70±0,355	0,27±0,355		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	123	0,43±0,182	110	0,63±0,354	0,19±0,328	-0,17 [-0,26; -0,09] p<0,001	-0,32 [-0,59; -0,04] p=0,023
DTG + TDF/FTC	109	0,47±0,223	99	0,80±0,424	0,34±0,391		

Quellen: Tabellen 3.13 und 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

In beiden Subgruppen liegt jeweils eine deutlichere Verbesserung dieses Biomarkers unter DTG + 3TC in beiden Studien vor. Alle dargestellten Effektschätzer sind statistisch signifikant.

Tabelle 4-166: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Ethnizität

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
weiß	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,339	
Modell mit festen Effekten	-0,65 [-0,78; -0,52] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,65 [-0,78; -0,52] p<0,001
nicht-weiß	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,880	
Modell mit festen Effekten	-0,30 [-0,50; -0,11] p=0,002
Modell mit zufälligen Effekten	-0,30 [-0,50; -0,11] p=0,002
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Sowohl für die Subgruppe der weißen Patienten als auch für nicht-weiße Patienten liegen statistisch signifikante Effekte zugunsten von DTG + 3TC vor (p<0,001 bzw. p=0,002), wobei der Effekt in der Subgruppe der weißen Patienten deutlicher ausgeprägt ist.

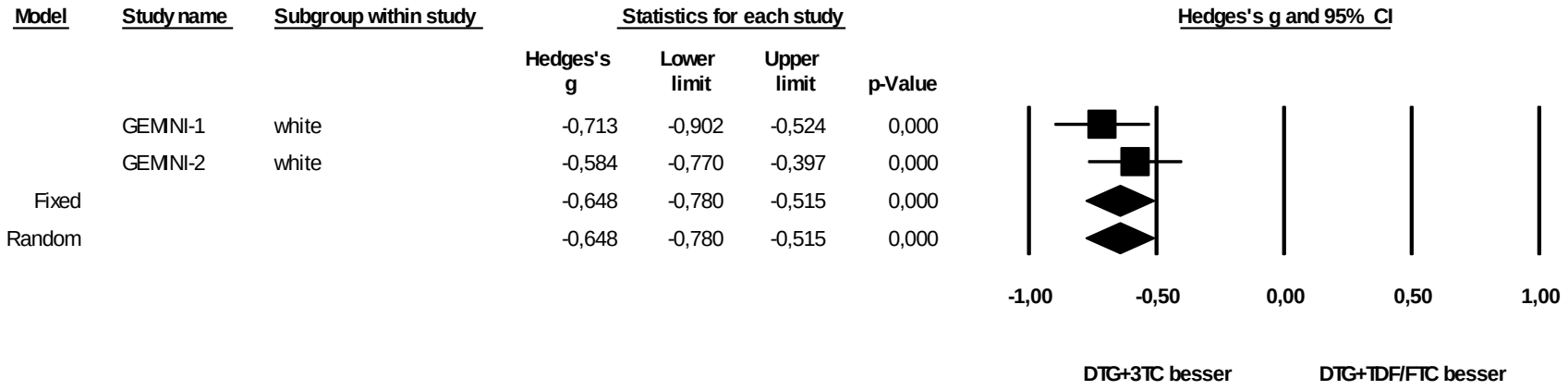


Abbildung 40: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – weiß

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

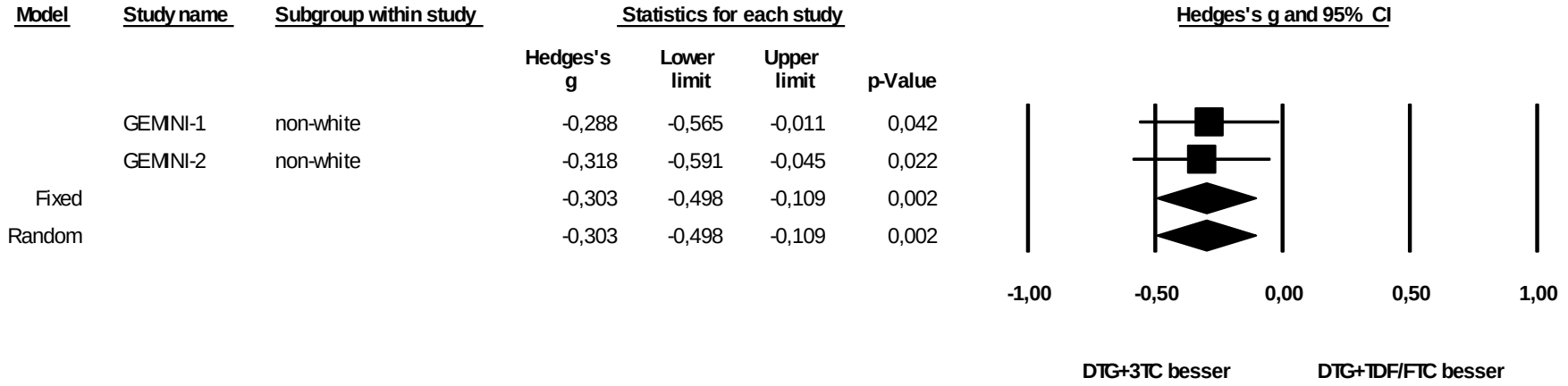


Abbildung 41: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – nicht-weiß

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Baseline CD4+ Zellzahl:

Tabelle 4-167: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: ANCOVA	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	31	0,40±0,347	26	0,51±0,225	0,18±0,204	-0,08 [-0,24; 0,07] p=0,303	-0,09 [-0,63; 0,45] p=0,753
DTG + TDF/FTC	29	0,47±0,416	27	0,71±0,325	0,23±0,452		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	32	0,39±0,144	28	0,63±0,421	0,25±0,385	-0,19 [-0,37; -0,02] p=0,030	-0,18 [-0,72; 0,36] p=0,518
DTG + TDF/FTC	26	0,44±0,207	25	0,84±0,466	0,40±0,466		
Baseline CD4+ Zellzahl > 200							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	324	0,42±0,255	299	0,55±0,288	0,13 ±0,245	-0,21 [-0,26; -0,17] p<0,001	-0,75 [-0,92; -0,59] p<0,001
DTG + TDF/FTC	324	0,42±0,239	307	0,76±0,434	0,34±0,329		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	323	0,43±0,205	309	0,56±0,281	0,13±0,270	-0,21 [-0,26; -0,15] p<0,001	-0,64 [-0,80; -0,47 p<0,001
DTG + TDF/FTC	329	0,46±0,257	312	0,78±0,420	0,33±0,356		

Quellen: Tabellen 3.13 und 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

In beiden Subgruppen liegt jeweils eine Verbesserung dieses Biomarkers unter DTG + 3TC in beiden Studien vor. Während der Effekt bei den Patienten mit niedriger Baseline CD4+ Zellzahl nicht statistisch signifikant ist, ist er bei den Patienten mit höherer Baseline CD4+ Zellzahl statistisch signifikant (p<0,001).

Tabelle 4-168: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,779	
Modell mit festen Effekten	-0,11 [-0,40; 0,18] p=0,444
Modell mit zufälligen Effekten	-0,11 [-0,40; 0,18] p=0,444
Baseline CD4+ Zellzahl > 200	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,336	
Modell mit festen Effekten	-0,69 [-0,81; -0,58] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,69 [-0,81; -0,58] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Während in der Subgruppe der Patienten mit niedriger Baseline CD4+ Zellzahl in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effekt vorliegt, ist der Unterschied in der Subgruppe der Patienten mit höherer Baseline CD4+ Zellzahl statistisch signifikant zugunsten von DTG + 3TC (p<0,001).

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	CD4+ <= 200	-0,087	-0,429	0,256	0,621
	GEMINI-2	CD4+ <= 200	-0,178	-0,718	0,361	0,518
Fixed			-0,113	-0,402	0,176	0,444
Random			-0,113	-0,402	0,176	0,444

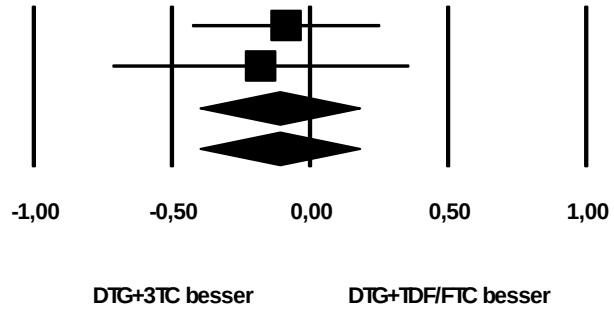


Abbildung 42: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

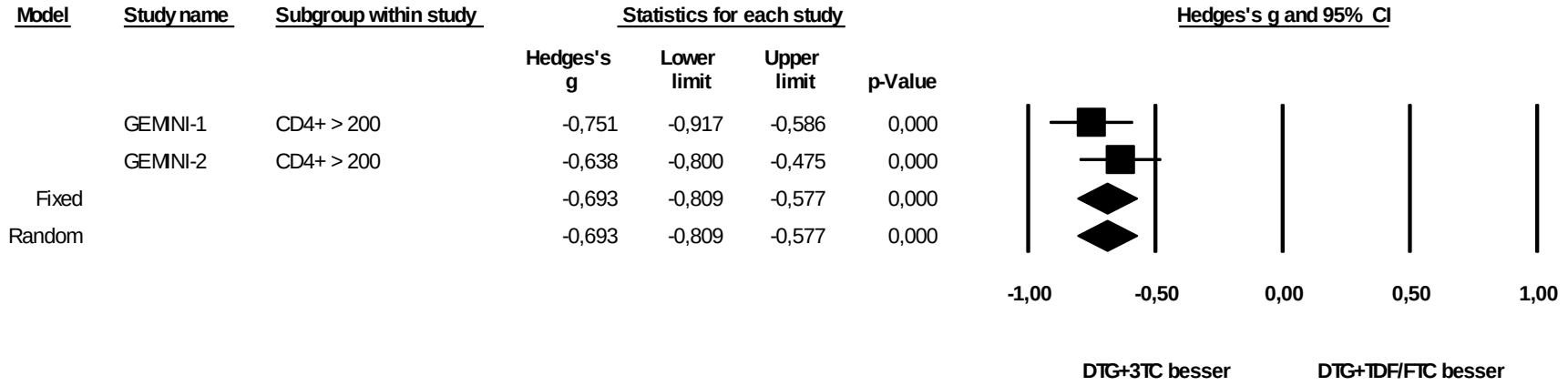


Abbildung 43: Meta-Analyse für Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl > 200

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

4.3.1.3.24.22 Subgruppenanalysen: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT

Für die Studie GEMINI-1 liegt für den Subgruppenfaktor Geschlecht eine statistisch signifikante Interaktion vor (p<0,001). Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
weiblich							
GEMINI-1						-9,62	-0,62
DTG + 3TC	59	18,01±6,14	54	19,28±6,99	1,01±4,88	[-12,12; -7,11]	[-1,01; -0,22]
DTG + TDF/FTC	52	19,24±8,54	48	29,25±13,22	10,69±10,34	p<0,001	p=0,002
männlich							
GEMINI-1						-4,44	-0,66
DTG + 3TC	295	20,26±8,22	271	21,17±8,04	0,75±6,16	[-5,51; -3,37]	[-0,83; -0,48]
DTG + TDF/FTC	305	20,82±7,77	282	26,09±8,63	5,24±6,90	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabellen 3.13 und 3.15 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-170: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,426
Geschlecht	p=0,127
Ethnizität	**p=0,014**
Region	p=0,171
Baseline CD4+ Zellzahl	**p=0,011**
Baseline Viruslast	**p=0,002**

Quelle: eigene Berechnungen

Für die Subgruppenfaktoren „Ethnizität“, „Baseline CD4+ Zellzahl“ und „Baseline Viruslast“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,014, p=0,011 bzw. p=0,002). Die meta-analytischen Ergebnisse für die entsprechenden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Ethnizität:

Tabelle 4-171: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Ethnizität

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: ANCOVA	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
weiß							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	242	20,65±7,911	223	21,63±7,989	0,89±5,926	-5,77 [-6,96; -4,57] p<0,001	-0,77 [-0,96; -0,58] p<0,001
DTG + TDF/FTC	248	20,90±7,934	231	27,59 ±9,683	6,64±8,297		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	235	20,15±6,958	227	20,94±6,717	0,87±6,307	-5,73 [-6,93; -4,53] p<0,001	-0,74 [-0,93; -0,55] p<0,001
DTG + TDF/FTC	249	20,99±7,758	237	27,29±9,041	6,35±7,369		
nicht-weiß							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	112	18,25±7,81	102	19,16±7,445	0,59±6,058	-3,95 [-5,74; -2,15] p<0,001	-0,35 [-0,63; -0,07] p=0,014
DTG + TDF/FTC	109	19,87±7,80	99	24,13±8,542	4,62±5,983		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	122	19,43±6,647	110	19,31±7,925	-0,14±7,221	-6,36 [-8,15; -4,57] p<0,001	-0,55 [-0,83; -0,28] p<0,001
DTG + TDF/FTC	110	20,18±7,884	99	26,14±9,415	5,73±8,031		

Quellen: Tabellen 3.13 und 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

In beiden Subgruppen liegt jeweils eine deutlichere Verbesserung dieses Biomarkers unter DTG + 3TC in beiden Studien vor. Alle dargestellten Effektschätzer sind statistisch signifikant.

Tabelle 4-172: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Ethnizität

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
weiß	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,838	
Modell mit festen Effekten	-0,75 [-0,89; -0,62] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,75 [-0,89; -0,62] p<0,001
nicht-weiß	
Heterogenität: I^2=4,1%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,307	
Modell mit festen Effekten	-0,45 [-0,65; -0,26] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,45 [-0,65; -0,25] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Sowohl für die weißen als auch für die nicht-weißen Patienten liegen statistisch signifikante Effekte zugunsten von DTG + 3TC vor (p<0,001), wobei der Effekt in der Subgruppe der weißen Patienten deutlicher ausgeprägt ist.

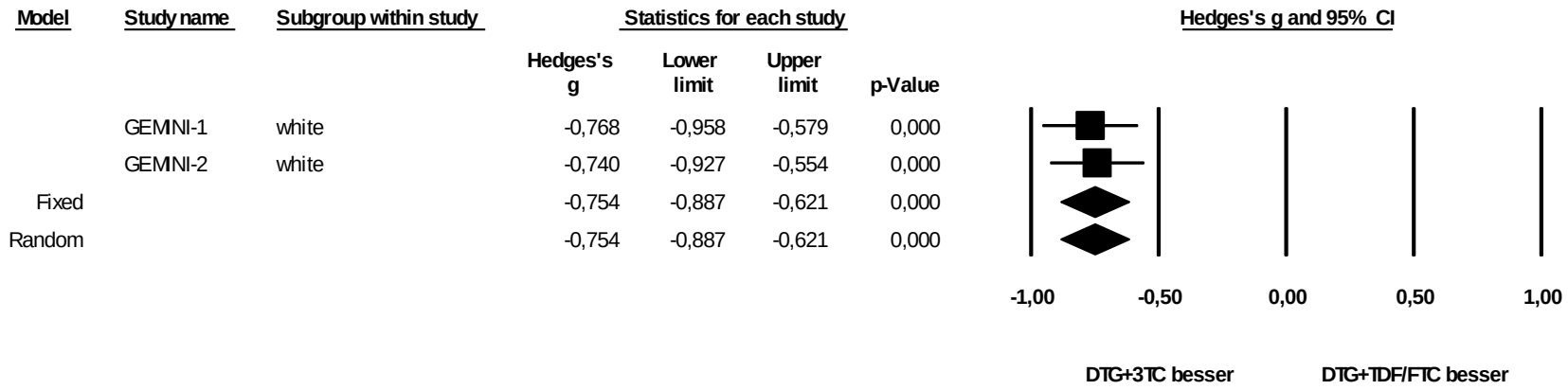


Abbildung 44: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – weiß

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Model	Study name	Subgroup within study	Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	non-white	-0,350	-0,628	-0,072	0,014
	GEMINI-2	non-white	-0,553	-0,826	-0,280	0,000
Fixed			-0,453	-0,648	-0,258	0,000
Random			-0,453	-0,652	-0,254	0,000

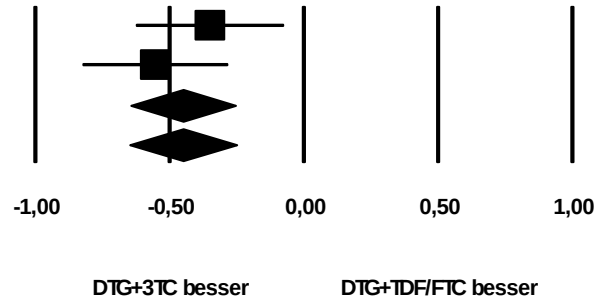


Abbildung 45: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – nicht-weiß

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Baseline CD4+ Zellzahl:

Tabelle 4-173: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: ANCOVA	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	31	18,52±8,262	26	21,22±5,801	3,67±5,984	-5,79 [-9,29; -2,28] p=0,001	-0,26 [-0,80; -0,28] p=0,338
DTG + TDF/FTC	29	18,88±7,901	27	28,60±10,117	9,65±9,990		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	30	19,28±6,575	28	22,65±10,518	3,10±11,183	-7,97 [-11,54; -4,39] p<0,001	-0,35 [-0,89; 0,20] p=0,212
DTG + TDF/FTC	26	17,49±7,657	25	29,19±11,685	11,82±11,855		
Baseline CD4+ Zellzahl > 200							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	323	20,02±7,916	299	20,82±8,058	0,54±5,901	-5,18 [-6,22; -4,13] p<0,001	-0,79 [-0,96; -0,62] p<0,001
DTG + TDF/FTC	328	20,74±7,890	303	26,37±9,413	5,71±7,424		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	327	19,96±6,884	309	20,20±6,766	0,31±6,047	-5,72 [-6,76; -4,69] p<0,001	-0,86 [-1,02; -0,69] p<0,001
DTG + TDF/FTC	333	21,00±7,760	311	26,77±8,919	5,71±6,939		

Quellen: Tabellen 3.13 und 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

In beiden Subgruppen liegt jeweils eine deutlichere Verbesserung dieses Biomarkers unter DTG + 3TC in beiden Studien vor. Bei den Patienten mit niedriger Baseline CD4+ Zellzahl ist die mittlere Änderung statistisch signifikant (p=0,001 bzw. p<0,001), das Hedges' g jedoch

nicht. Bei den Patienten mit höherer Baseline CD4+ Zellzahl sind alle dargestellten Effektschätzer statistisch signifikant (p<0,001).

Tabelle 4-174: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline CD4+ Zellzahl

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,831	
Modell mit festen Effekten	-0,31 [-0,69; 0,08] p=0,119
Modell mit zufälligen Effekten	-0,31 [-0,69; 0,08] p=0,119
Baseline CD4+ Zellzahl > 200	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,561	
Modell mit festen Effekten	-0,83 [-0,94; -0,71] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,83 [-0,94; -0,71] p<0,001
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Während in der Subgruppe der Patienten mit niedriger Baseline CD4+ Zellzahl in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effekt vorliegt, ist der Unterschied in der Subgruppe der Patienten mit höherer Baseline CD4+ Zellzahl statistisch signifikant zugunsten von DTG + 3TC (p<0,001).

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	CD4+ <= 200	-0,264	-0,802	0,275	0,338
	GEMINI-2	CD4+ <= 200	-0,347	-0,891	0,197	0,211
Fixed			-0,305	-0,688	0,078	0,119
Random			-0,305	-0,688	0,078	0,119

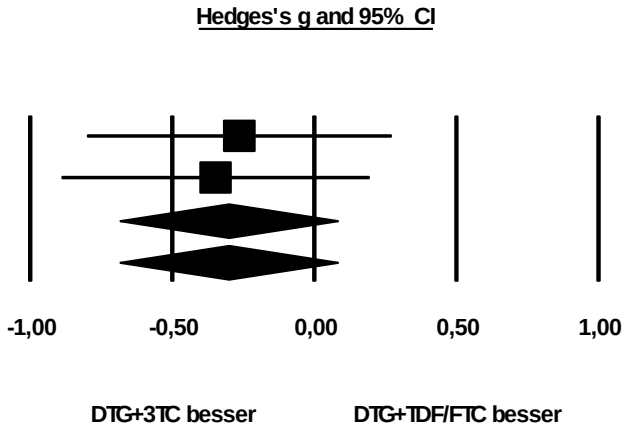


Abbildung 46: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl ≤ 200

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	CD4+ > 200	-0,790	-0,956	-0,624	0,000
	GEMINI-2	CD4+ > 200	-0,859	-1,024	-0,695	0,000
Fixed			-0,825	-0,942	-0,708	0,000
Random			-0,825	-0,942	-0,708	0,000

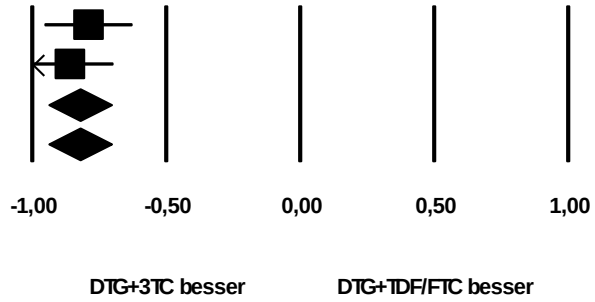


Abbildung 47: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline CD4+ Zellzahl > 200

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Baseline Viruslast:

Tabelle 4-175: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: ANCOVA	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	N	Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD [µg/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [µg/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	281	20,43±8,009	258	21,02±8,268	0,31±6,078	-5,30 [-6,43; -4,18] p<0,001	-0,75 [-0,93; -0,58] p<0,001
DTG + TDF/FTC	281	21,08±7,902	260	26,50±9,369	5,64±7,188		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	292	20,24±6,793	272	20,36±6,872	0,15±6,405	-5,96 [-7,07; -4,85] p<0,001	-0,83 [-1,01; -0,66] p<0,001
DTG + TDF/FTC	282	21,34±8,029	267	27,17±9,230	5,87±7,689		
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml							
GEMINI-1							
DTG + 3TC	73	17,82±7,395	67	20,22±6,268	2,68±5,091	-4,95 [-7,13; 2,77] p<0,001	-0,36 [-0,70; -0,02] p=0,036
DTG + TDF/FTC	76	18,77±7,649	70	26,72±9,930	7,50±9,366		
GEMINI-2							
DTG + 3TC	65	18,37±6,962	65	20,61±8,328	2,17±7,330	-5,67 [-7,90; -3,45] p<0,001	-0,39 [-0,73; 0,05] p=0,025
DTG + TDF/FTC	77	18,55±6,456	69	26,09±8,869	7,30±6,994		

Quellen: Tabellen 3.13 und 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

In beiden Subgruppen liegt jeweils eine deutlichere Verbesserung dieses Biomarkers unter DTG + 3TC in beiden Studien vor. Alle dargestellten Effektschätzer sind statistisch signifikant.

Tabelle 4-176: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast

	Hedges' g DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC [95% KI], p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,531	
Modell mit festen Effekten	-0,80 [-0,92; -0,67] p<0,001
Modell mit zufälligen Effekten	-0,80 [-0,92; -0,67] p<0,001
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: I^2=0%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,899	
Modell mit festen Effekten	-0,38 [-0,62; -0,14] p=0,002
Modell mit zufälligen Effekten	-0,38 [-0,62; -0,14] p=0,002
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, KI= Konfidenzintervall	

Sowohl für Patienten mit niedriger als auch für die Patienten mit höherer Baseline Viruslast liegen statistisch signifikante Effekte zugunsten von DTG + 3TC vor (p<0,001 bzw. p=0,002), wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit niedriger Viruslast deutlicher ausgeprägt ist.

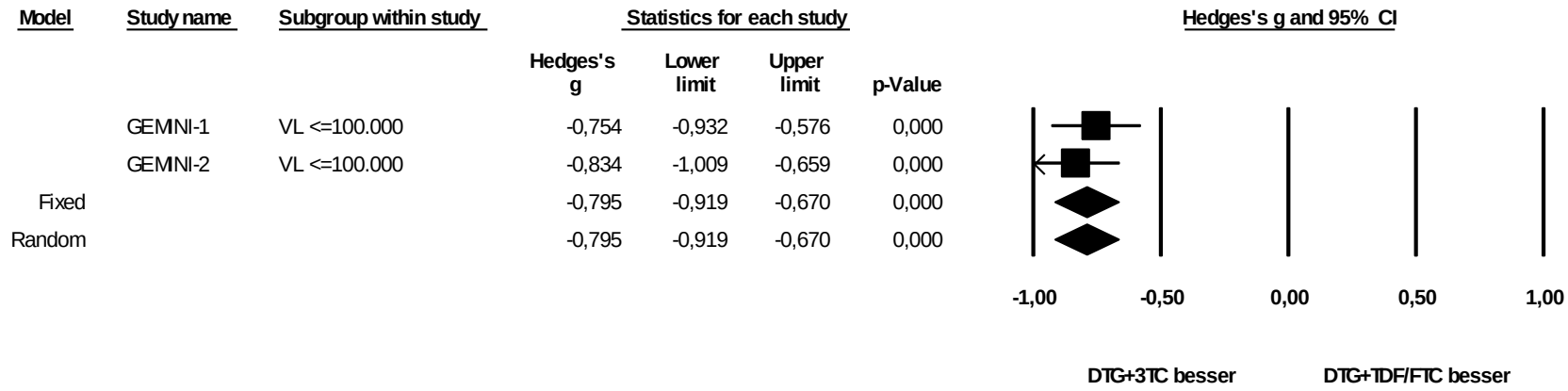


Abbildung 48: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study			
			Hedges's g	Lower limit	Upper limit	p-Value
	GEMINI-1	VL > 100.000	-0,361	-0,698	-0,024	0,036
	GEMINI-2	VL > 100.000	-0,392	-0,733	-0,051	0,024
Fixed			-0,376	-0,616	-0,137	0,002
Random			-0,376	-0,616	-0,137	0,002

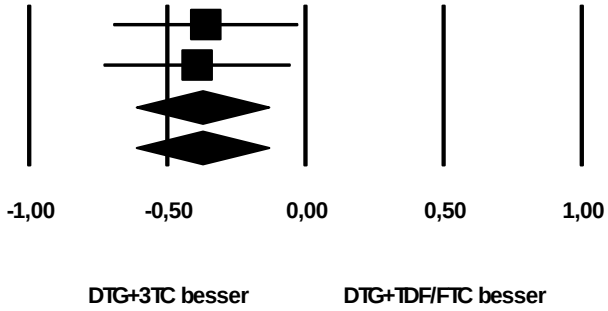


Abbildung 49: Meta-Analyse für Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT; DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC – Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml

Etwaige Abweichungen der Einzelstudienergebnisse zu den weiter oben dargestellten, resultieren aus der Verwendung gerundeter Schätzwerte, die für die Berechnung der Meta-Analyse zur Verfügung standen.

4.3.1.3.24.23 Subgruppenanalysen: Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48 - RCT

Für die Studie GEMINI-1 liegt für den Subgruppenfaktor Alter und für GEMINI-2 für Baseline Viruslast jeweils eine statistisch signifikante Interaktion vor (p=0,049 bzw. 0,006). Die Ergebnisse werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [nmol/l]	N	Mittelwert ± SD [nmol/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [nmol/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [nmol/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
Alter < 35 Jahre							
GEMINI-1						-7,0	-0,31
DTG + 3TC	211	52,7±21,78	196	48,6±20,07	-3,9±17,05	[-10,6; -3,4]	[-0,51; -0,11]
DTG + TDF/FTC	204	52,1±22,06	192	56,0±26,19	3,9±22,60	p<0,001	p=0,003
Alter ≥ 35 Jahre							
GEMINI-1						-5,4	-0,19
DTG + 3TC	143	59,3±61,49	129	56,6±36,83	-4,0±36,30	[-9,8; -1,0]	[-0,43; 0,05]
DTG + TDF/FTC	153	56,2±23,15	141	59,5±24,49	3,6±20,27	p=0,016	p=0,115

Quelle: Tabellen 3.13 und 3.15 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Baseline Viruslast

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48				
	N	Mittelwert ± SD [nmol/l]	N	Mittelwert ± SD [nmol/l]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [nmol/l]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] [nmol/l] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz DTG + 3TC – DTG + TDF/FTC [95%-KI] p-Wert
Viruslast ≤ 100.000							
GEMINI-2						-1,8	-0,09
DTG + 3TC	294	53,2±24,26	272	52,7±22,96	-1,5±18,47	[-4,8; 1,2]	[-0,26; 0,08]
DTG + TDF/FTC	280	54,8±25,62	268	55,4±23,90	0,8±22,24	p=0,234	p=0,279
Viruslast > 100.000							
GEMINI-2						6,9	0,18
DTG + 3TC	66	52,9±27,43	65	60,2±27,26	7,8±23,46	[0,9; 12,9]	[-0,16; 0,52]
DTG + TDF/FTC	77	52,4±23,64	69	53,3±24,10	-1,0±17,40	p=0,024	p=0,308

Quelle: Tabellen 3.13 und 3.15 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: DTG= Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovirdisoproxil, FTC = Emtricitabin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline Viruslast, Baseline CD4+ Zellzahl, Alter, Geschlecht, Ethnizität, BMI, Raucherstatus, Vitamin D Einnahme, Baseline Biomarker, Behandlung×Visit und Baseline Biomarker×Visit.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-179: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert**
Alter	p=0,399
Geschlecht	p=0,586
Ethnizität	p=0,700
Region	p=0,854
Baseline CD4+ Zellzahl	p=0,599
Baseline Viruslast	p=0,499

Quelle: eigene Berechnungen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.25 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht vorbehandelte Patienten:

In der nachfolgenden Tabelle werden die Ergebnisse der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den obigen Abschnitten zu RCT für **nicht vorbehandelte erwachsene Patienten** zusammengefasst. Pro Endpunkt ist der jeweilige Effektschätzer des meta-analytischen Modells entsprechend seiner Operationalisierung (relatives Risiko bzw. Hedges‘ g) inklusive des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Werts angegeben. Zur Interpretation sind jeweils die Ergebnisse der Modelle mit festen Effekten dargestellt. Lediglich für Endpunkte, für die sich in der Meta-Analyse hohe Heterogenität ($I^2 > 75$ %) ergibt, werden primär die Ergebnisse der Einzelstudien interpretiert.

Subgruppenergebnisse werden in der Tabelle jeweils aufgeführt, falls ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt (d.h. Interaktions-p-Wert < 0,05), da in diesen Fällen i.A. eine Interpretation des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen erforderlich ist. Auf diese Interpretationen wird in Abschnitt 4.4.2 eingegangen.

Tabelle 4-180: Übersicht der Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Endpunkt	**Effektschätzer der Meta-Analyse** (Modell mit festen Effekten) **RR oder Hedges' g [95% KI], p-Wert**		**Interaktions-test p-Wert**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48		RR: 0,99 [0,96; 1,01], p=0,342	
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48		RR: 1,50 [0,74; 3,02], p=0,259	
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: 0,04 [-0,07; 0,14], p=0,504	
Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48			
Utility Score		Hedges' g: -0,01 [-0,12; 0,09], p=0,831	
VAS[a]	GEMINI-1	Hedges' g: 0,16 [0,02; 0,31], p=0,031	
	GEMINI-2	Hedges' g: -0,07 [-0,22; 0,07], p=0,323	
Mortalität bis Woche 48		wegen sehr weniger Ereignisse keine Meta-Analyse durchgeführt	
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48		RR: 0,94 [0,89; 0,99], p=0,026	
	Viruslast ≤ 100.000	RR: 0,97 [0,91; 1,03], p=0,365	p=0,045
	Viruslast > 100.000	RR: 0,84 [0,74; 0,96], p=0,008	
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48		RR: 0,84 [0,58; 1,22], p=0,361	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48		RR: 0,88 [0,60; 1,27], p=0,486	
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten		RR: 0,94 [0,47; 1,89], p=0,863	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48		RR: 0,84 [0,72; 0,98], p=0,029	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48		RR: 0,82 [0,65; 1,04], p=0,099	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48		RR: 0,91 [0,70; 1,18], p=0,472	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bis Woche 48		RR: 0,93 [0,72; 1,21], p=0,594	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis Woche 48		RR: 0,94 [0,72; 1,23], p=0,792	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48		RR: 1,61 [1,06; 2,45], p=0,027	
	CD4+ Zahl ≤ 200	RR: 0,60 [0,25; 1,44], p=0,254	p=0,013
	CD4+ Zahl > 200	RR: 2,14 [1,31; 3,51], p=0,003	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bis Woche 48		RR: 1,003 [0,58; 1,74], p=0,993	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48		RR: 0,70 [0,45; 1,10], p=0,123	
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48		RR: 1,96 [0,50; 7,72], p=0,338	
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von BSAP gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,71 [-0,82; -0,60], p<0,001	
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,81 [-0,93; -0,70], p<0,001	
	weiblich	Hedges' g: -0,33 [-0,62; -0,04], p=0,024	p=0,009
	männlich	Hedges' g: -0,74 [-0,83; -0,62], p<0,001	
	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,25 [-0,64; 0,13], p=0,194	p=0,011
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,77 [-0,89; -0,66], p<0,001	
	Viruslast ≤ 100.000	Hedges' g: -0,73 [-0,86; -0,61], p<0,001	p=0,006
	Viruslast > 100.000	Hedges' g: -0,35 [-0,59; -0,11], p=0,004	
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,70 [-0,82; -0,59], p<0,001	
	weiblich	Hedges' g: -0,25 [-0,53; 0,04], p=0,090	p=0,009
	männlich	Hedges' g: -0,66 [-0,78; -0,54], p<0,001	
	weiß	Hedges' g: -0,65 [-0,78; -0,52], p<0,001	p=0,004
	nicht-weiß	Hedges' g: -0,30 [-0,50; -0,11], p=0,002	
	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,11 [-0,40; 0,18], p=0,444	p<0,001
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,69 [-0,81; -0,58], p<0,001	
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,88 [-0,99; -0,77], p<0,001	
	weiß	Hedges' g: -0,75 [-0,89; -0,62], p<0,001	p=0,014
	nicht-weiß	Hedges' g: -0,45 [-0,65; -0,26], p<0,001	
	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,31 [-0,69; 0,08], p=0,119	p=0,011

	CD4+ Zahl > 200 Viruslast ≤ 100.000 Viruslast > 100.000	Hedges' g: -0,83 [-0,94; -0,71], p<0,001 Hedges' g: -0,80 [-0,92; -0,67], p<0,001 Hedges' g: -0,38 [-0,26; -0,14], p=0,002	p=0,002
Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48[a]	GEMINI-1 GEMINI-2	Hedges' g: -0,35 [-0,51; -0,20], p<0,001 Hedges' g: -0,004 [-0,16; 0,15], p=0,959	
[a] Darstellung der Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2, da in der Meta-Analyse hohe Heterogenität vorlag			

Für **nicht vorbehandelte jugendliche Patienten** lagen keine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens vor, demzufolge können in diesem Abschnitt dafür keine Ergebnisse aus RCT zusammenfassend dargestellt werden.

Vorbehandelte Patienten:

Zunächst werden nachfolgend die Ergebnisse für **vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation** der RCT ASPIRE zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-181: Übersicht der Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene (vorbehandelte erwachsene Patienten)

	Effektschätzer **RR** **[95% KI], p-Wert**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,02 [0,89; 1,18], p=0,752
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	p=0,830[a]
Mortalität bis Woche 48	keine Ereignisse aufgetreten
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	1,46 [0,61; 3,49], p=0,394
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	0,51 [0,05; 5,44], p=0,578
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	3,07 [0,13; 73,31], p=0,489
[a] Hierzu liegt ausschließlich der p-Wert für den nichtparametrischen Vergleich der beiden Therapiearme vor	

Für **vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation** lagen keine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens vor, demzufolge können in diesem Abschnitt dafür keine Ergebnisse aus RCT zusammenfassend dargestellt werden.

Für **vorbehandelte Jungendliche Patienten ohne bzw. mit Umstellungsindikation** lagen jeweils keine RCT vor, demzufolge können in diesem Abschnitt dafür keine Ergebnisse aus RCT zusammenfassend dargestellt werden.

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*

Es wurde nicht nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht.

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 relevant.

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 4-182: 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 4-183: 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 relevant.

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

Tabelle 4-184: 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 4-185: 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 relevant.

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 4-186: 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 relevant.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Nicht relevant.

Nicht relevant.

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 4.3.1.3.24.***

Nicht relevant.

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*

Es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

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 4-187: 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 relevant.

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 4-188: 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 4-189: 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 relevant.

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 relevant.

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* 4.3.1.3.24.**

Nicht relevant.

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*

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

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 relevant.

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 4-190: 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 relevant.

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 relevant

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.24.***

Nicht relevant.

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 relevant.

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.

Studienqualität:

Für die Darstellung des Zusatznutzens bei **nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten** wurden die Ergebnisse zweier randomisierter klinischer Studien (RCT) von hoher Qualität herangezogen (GEMINI-1 und GEMINI-2). Die Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglichen den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Dolutegravir/Lamivudin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dolutegravir + Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin). Beide RCT sind für eine meta-analytische Zusammenfassung geeignet.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens bei **vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation** konnte eine RCT (ASPIRE) identifiziert und eingeschlossen werden. Da von dieser Studie lediglich Informationen aus einer Publikation (7) und eines Registereintrags zugänglich sind, ist die Darstellung des Zusatznutzens nur eingeschränkt möglich.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Lamivudin herangezogen wurden, sind patientenrelevant.

Evidenzstufe:

Der Nachweis des Zusatznutzens für **nicht vorbehandelte erwachsene Patienten** beruht auf den Ergebnissen einer Meta-Analyse von zwei randomisierten klinischen Studien (GEMINI-1 und GEMINI-2) und entspricht somit dem höchsten Evidenzgrad Ia.

Für **nicht vorbehandelte jugendliche Patienten** konnten keine Studien zur Bewertung identifiziert werden.

Der Nachweis des Zusatznutzens für **vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation** beruht auf den Ergebnissen einer RCT (ASPIRE) und entspricht somit dem Evidenzgrad Ib.

Für **vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation** konnten keine Studien zur Bewertung identifiziert werden.

Ebenso konnten keine bewertungsrelevanten Studien für **vorbehandelte jugendliche Patienten (ohne und mit Umstellungsindikation)** identifiziert 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.

Nicht vorbehandelte Patienten:

Zunächst wird nachfolgend der Zusatznutzen für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten beurteilt und begründet.

Tabelle 4-191: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)

Endpunkt	**Effektschätzer der Meta-Analyse** (Modell mit festen Effekten) **RR oder Hedges' g [95% KI], p-Wert**		**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48		RR: 0,99 [0,96; 1,01], p=0,342	Zusatznutzen nicht belegt
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48		RR: 1,50 [0,74; 3,02], p=0,259	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: 0,04 [-0,07; 0,14], p=0,504	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 Utility Score		Hedges' g: -0,01 [-0,12; 0,09], p=0,831	Zusatznutzen nicht belegt
VAS[a]	GEMINI-1	Hedges' g: 0,16 [0,02; 0,31], p=0,031	Zusatznutzen nicht belegt
	GEMINI-2	Hedges' g: -0,07 [-0,22; 0,07], p=0,323	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48		wegen sehr weniger Ereignisse keine Meta-Analyse durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48		RR: 0,94 [0,89; 0,99], p=0,026	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	Viruslast ≤ 100.000	RR: 0,97 [0,91; 1,03], p=0,365	Zusatznutzen nicht belegt
	Viruslast > 100.000	RR: 0,84 [0,74; 0,96], p=0,008	Beleg für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48		RR: 0,84 [0,58; 1,22], p=0,361	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48		RR: 0,88 [0,60; 1,27], p=0,486	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten		RR: 0,94 [0,47; 1,89], p=0,863	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48		RR: 0,84 [0,72; 0,98], p=0,029	Beleg für geringen Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48		RR: 0,82 [0,65; 1,04], p=0,099	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48		RR: 0,91 [0,70; 1,18], p=0,472	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bis Woche 48		RR: 0,93 [0,72; 1,21], p=0,594	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis Woche 48		RR: 0,94 [0,72; 1,23], p=0,792	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48		RR: 1,61 [1,06; 2,45], p=0,027	-
	CD4+ Zahl ≤ 200	RR: 0,60 [0,25; 1,44], p=0,254	Zusatznutzen nicht belegt
	CD4+ Zahl > 200	RR: 2,14 [1,31; 3,51], p=0,003	Beleg für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bis Woche 48		RR: 1,003 [0,58; 1,74], p=0,993	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48		RR: 0,70 [0,45; 1,10], p=0,123	Zusatznutzen nicht belegt
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48		RR: 1,96 [0,50; 7,72], p=0,338	Zusatznutzen nicht belegt
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von BSAP gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,71 [-0,82; -0,60], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[b]
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,81 [-0,93; -0,70], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[c]
	weiblich	Hedges' g: -0,33 [-0,62; -0,04], p=0,024	
	männlich	Hedges' g: -0,74 [-0,83; -0,62], p<0,001	
	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,25 [-0,64; 0,13], p=0,194	
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,77 [-0,89; -0,66], p<0,001	
	Viruslast ≤ 100.000	Hedges' g: -0,73 [-0,86; -0,61], p<0,001	
	Viruslast > 100.000	Hedges' g: -0,35 [-0,59; -0,11], p=0,004	
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,70 [-0,82; -0,59], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[c]
	weiblich	Hedges' g: -0,25 [-0,53; 0,04], p=0,090	
	männlich	Hedges' g: -0,66 [-0,78; -0,54], p<0,001	
	weiß	Hedges' g: -0,65 [-0,78; -0,52], p<0,001	
	nicht-weiß	Hedges' g: -0,30 [-0,50; -0,11], p=0,002	

	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,11 [-0,40; 0,18], p=0,444	
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,69 [-0,81; -0,58], p<0,001	
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,88 [-0,99; -0,77], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[c]
	weiß	Hedges' g: -0,75 [-0,89; -0,62], p<0,001	
	nicht-weiß	Hedges' g: -0,45 [-0,65; -0,26], p<0,001	
	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,31 [-0,69; 0,08], p=0,119	
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,83 [-0,94; -0,71], p<0,001	
	Viruslast ≤ 100.000	Hedges' g: -0,80 [-0,92; -0,67], p<0,001	
	Viruslast > 100.000	Hedges' g: -0,38 [-0,26; -0,14], p=0,002	
Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48[a]	GEMINI-1	Hedges' g: -0,35 [-0,51; -0,20], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt
	GEMINI-2	Hedges' g: -0,004 [-0,16; 0,15], p=0,959	Zusatznutzen nicht belegt

[a] Darstellung der Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2, da in der Meta-Analyse hohe Heterogenität vorlag

[b] Obwohl der Endpunkt statistisch signifikant ist und im Hedges' g auch klinische Relevanz anzeigt, wird auf der Basis dieses Biomarkers kein Zusatznutzen abgeleitet (Begründung siehe Text nach der Tabelle).

[c] Die Interpretation erfolgt hier ausnahmsweise auf dem Niveau der Gesamtpopulation trotz des Vorliegens von Belegen auf Effektmodifikationen – Begründung siehe Text zum Endpunkt nach der Tabelle

Es folgt die Begründung der Einschätzung für diese Patiententeilpopulation für alle Endpunkte, zu denen Aspekte zum Zusatznutzen vorliegen.

Morbidität:

Ergebnisse zur Morbidität werden anhand des Endpunktes „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ bewertet. Für diesen Endpunkt bestand in beiden GEMINI-Zulassungsstudien das primäre Studienziel darin, die Nicht-Unterlegenheit von DTG + 3TC zu belegen; eine Überlegenheit des zu bewertenden Arzneimittels DTG + 3TC im Vergleich zur Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC war für diesen Endpunkt nicht zu erwarten. Es konnte damit gezeigt werden, dass die erwachsenen virämischen Patienten im Verlauf der 48 Wochen Behandlungsdauer eine sehr gute Kontrolle ihrer Viruslast (90 bis 94 %) erreichten und diese beibehielten. Diese Rate des virologischen Erfolgs war sehr gut zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Dieses Ergebnis erwies sich auch als robust hinsichtlich zweier Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Auch der alternative Endpunkt, das tatsächliche „virologische Versagen zu Woche 48“ (Patienten mit dem bestätigten Vorliegen einer Viruslast von > 50 Kopien/ml), stützt die therapeutische Gleichwertigkeit des zu bewertenden Arzneimittels zur Vergleichstherapie hinsichtlich des primären Morbiditätsendpunktes vollkommen, in dem sich auch diesbezüglich eine sehr gute Vergleichbarkeit zeigte.

Zusätzlich zeigt auch der Immunstatus der Patienten (Veränderung der CD4+-Zellzahl nach 48 Wochen im Vergleich zu Baseline), dass die Behandlung von DTG + 3TC sich als absolut vergleichbar zur Dreifachtherapie mit DTG + TDF/FTC erwies. In beiden Behandlungsgruppen erhöhte sich die CD4+-Zellzahl über 48 Wochen um ca. 220 Zellen/mm^3. Dies entspricht einer deutlichen Verbesserung des Immunstatus der Patienten durch die Supprimierung der Viruslast. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind – bei geringen Vorteilen für DTG + 3TC – statistisch nicht signifikant.

Ein Zusatznutzen für DTG + 3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC wurde hinsichtlich der diskutierten Morbiditäts-Endpunkte nicht belegt. Jedoch konnte gezeigt werden, dass bei virologisch nicht kontrollierten, nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten die Therapie aus zwei Wirkstoffen (das zu bewertende Arzneimittel DTG + 3TC) nach 48 Wochen Behandlung zur Dreifach-Vergleichstherapie eine vergleichbare (nicht-unterlegene) Wirksamkeit aufweist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte „EQ-5D“ in beiden GEMINI-Zulassungsstudien erhoben und die Ergebnisse jeweils zu Woche 48 dargestellt.

Der EQ-5D wurde hinsichtlich des *Utitlity Scores* und der visuellen Analogskala (VAS) separat dargestellt. Hier soll hinsichtlich des Zusatznutzens nur auf die VAS eingegangen werden.

Es ergaben sich je Studie eher geringe Änderungen über den Studienverlauf bis Woche 48. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC zeigen sich nur in der Studie GEMINI-1. Die Betrachtung auf Studienebene ist erforderlich, da die Meta-Analyse wegen zu hoher Heterogenität nicht interpretierbar ist. Wegen des geringen Ausmaßes der Verbesserung der Lebensqualität und des Auftretens nur in einer der beiden Studien wird der Zusatznutzen aus den Ergebnissen des EQ-5D (VAS) als nicht belegt eingeschätzt.

Mortalität:

Es traten in beiden GEMINI-Studien nur insgesamt zwei Todesfälle auf, beide unter DTG + 3TC in der Studie GEMINI-2. Beide Todesfälle (Burkitts Lymphom und Herzstillstand) wurden als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Es handelt sich um sehr seltene Ereignisse. Da in der Studie GEMINI-1 gar keine Todesfälle auftraten, wird keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt durchgeführt. Ein Zusatznutzen für DTG + 3TC wurde hinsichtlich der Mortalität nicht belegt.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Der meta-analytische Effektschätzer zum Endpunkt „unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ ergibt eine statistisch signifikant geringere Rate von Patienten mit einem unerwünschten Ereignis unter DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC über 48 Wochen Behandlungsdauer. Es tritt dabei eine Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe „Viruslast bei Baseline“ auf. In deren Ergebnis ist für beide Subgruppen (≤ 100.000 versus > 100.000 Kopien/ml) eine geringere Rate unerwünschter Ereignisse unter dem zu bewertenden Arzneimittel DTG + 3TC zu beobachten. Dieses reduzierte Risiko ist in der Subgruppe der Patienten mit der höheren Viruslast bei Baseline stärker ausgeprägt und ist statistisch signifikant. Wegen der gegebenen Gleichgerichtetheit der Reduktion der Rate unerwünschter Ereignisse in beiden Subgruppen (RR < 1) kann dieser Effekt zugunsten von DTG + 3TC angesichts der vorliegenden statistischen Signifikanz für das Gesamtkollektiv hier zusammenfassend auch auf dem Niveau der Gesamtpopulation interpretiert werden.

Dieser Effekt der Vermeidung unerwünschter Ereignisse entspricht in der Gesamtschau einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung durch die Vermeidung von Symptomen/Folgekomplikationen und rechtfertigt damit einen geringen Zusatznutzen. Aufgrund der Evidenzbasis einer Meta-Analyse zweier hochwertiger RCT wäre dies von der Aussagesicherheit her als Beleg einzustufen, wird aber für die Gesamtpopulation wegen der hinsichtlich der Effektmodifikation verbleibenden Unsicherheit als Hinweis eingestuft.

Für die Kategorie unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48“ ergaben sich in der Meta-Analyse statistisch signifikant geringere Ereignisraten unter DTG + 3TC im Vergleich zur Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC. Belege für Effektmodifikation liegen nicht vor. Dieser Effekt der Vermeidung unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts entspricht einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung durch die Vermeidung von Symptomen/Folgekomplikationen und rechtfertigt damit einen geringen Zusatznutzen. Aufgrund der Evidenzbasis einer Meta-Analyse zweier hochwertiger RCT ist dies als Beleg einzustufen.

Bei dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ ergaben sich in der Meta-Analyse statistisch signifikant höhere Ereignisraten unter DTG + 3TC im Vergleich zur Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war insgesamt < 10 % und ca. 90 % der Ereignisse unter DTG + 3TC waren vom Schweregrad 1 oder 2, mit der Majorität vom Schweregrad 1. Es tritt dabei eine Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe „CD4+-Zellzahl bei Baseline“ auf, in deren Ergebnis sich eine statistisch signifikant höhere Ereignisrate unter DTG + 3TC nur in der Subgruppe mit > 200 Zellzahl / µl ergibt. Es ergibt sich damit ein Beleg für einen geringeren Nutzen unter DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen der Kategorie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für Patienten mit CD4+ Zahl > 200 / µl.

Es soll hier zusätzlich darauf hingewiesen werden, dass es darüber hinaus hinsichtlich der „*Drug Related Adverse Events*“ (DRAE), d.h. der unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden, deutliche positive Effekte dahingehend gibt, dass es in beiden Studien weniger Patienten mit DRAE unter DTG + 3TC als unter der Vergleichstherapie gab (5 bzw. 6 Prozentpunkte geringere Ereignisraten). Dies ist vor allem bei der doppelblinden Durchführung der GEMINI-Studien ein wichtiger zusätzlicher Hinweis auf die bessere Verträglichkeit von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Da der Endpunkt in bisherigen Verfahren vom G-BA nicht als separat einen Zusatznutzen begründend eingeschätzt wurde, wurde auf die ausführliche Darstellung in diesem Modul 4 verzichtet.

Zu allen weiteren dargestellten Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit (wie insbesondere schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den weiteren dargestellten unerwünschten Ereigniskategorien von besonderem Interesse) gab es keine weiteren Aspekte, die auf eine unterschiedliche Sicherheit/Verträglichkeit zwischen DTG + 3TC und der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC hinweisen würden. Auch die (geringe) Häufigkeit des Auftretens neuer AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse 3) und/oder von Todesfällen belegen, dass sich die beiden Behandlungsgruppen auch in diesen klinischen Endpunkten der Sicherheit und Verträglichkeit nicht unterscheiden.

Bezüglich der dargestellten vier Biomarker des Knochenumsatzes (knochenspezifische alkalische Phosphatase, P1NP, CTx und Osteocalcin) zeigten sich durchgehend meta-analytisch statistisch signifikante relative Verbesserungen unter DTG + 3TC. Diese Verbesserungen manifestieren sich dahingehend, dass die Biomarker unter DTG + 3TC im Wesentlichen einen Erhalt der mittleren Werte bei Baseline zeigen, während es unter DTG + TDF/FTC zu einer Verschlechterung über 48 Wochen Behandlungsdauer kommt. Anhand Hedges‘ g beurteilt zeigen sich die Effekte auch als klinisch relevante Effekte. Jedoch sind hierzu zwei Aspekte zu diskutieren. Zum einen kann die direkte Patientenrelevanz dieser Effekte hinsichtlich dieser Biomarker derzeit noch schwer beurteilt werden, da für diese Parameter keine Schwellenwerte minimaler klinisch relevanter Veränderungen bekannt sind. Gleichzeitig wurde die für eine konsistentere Einschätzung wichtige Knochenmineraldichte, welche bezüglich der prädiktiven Aussagekraft für Knochenfrakturen der besser belegte Endpunkt ist, in den Studien nicht gemessen; und es sind auch über 48 Wochen keine Effekte hinsichtlich der direkt relevanten Knochenbrüche zu beobachten gewesen. Zum anderen traten pro Endpunkt (außer bei der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase) jeweils drei Belege für Effektmodifikation auf. Diese deuten aber insgesamt überwiegend auf gleichgerichtete Effekte hin. Der einzige Subgruppenfaktor, der dreimal auftritt und bei dem dies nicht der Fall zu sein scheint, ist der Faktor „CD4+-Zellzahl bei Baseline“, bei dem jeweils in dem sehr gering besetzten Stratum der Patienten mit einer CD4+-Zellzahl von ≤ 200 Zellen/mm^3 der Effekt minimal geringer ausgeprägt war und keine statistische Signifikanz erreicht wurde, obwohl ebenfalls positive Trends vorliegen. Insofern wird hier ein Effekt der sehr kleinen Fallzahl primär für diese Effektmodifikation verantwortlich gesehen und nicht eine medizinisch kausal interpretierbare Effektmodifikation mit möglichen Konsequenzen für den Versorgungsalltag.

Obwohl diese positiven Effekte – vor allem in ihrer Konsistenz über diese vier Biomarker hinweg - einen sehr deutlichen Hinweis auf einen positiven Behandlungseffekt unter DTG + 3TC geben (im Sinne der Verhinderung einer zeitlich fortschreitenden Verschlechterung wie unter der Vergleichstherapie), soll dieser in der Gesamtschau nicht als separater Zusatznutzenbeleg herangezogen werden.

Die Vitamin D-Spiegel, die ebenfalls dargestellt wurden, ergaben ein heterogenes Ergebnisbild, so dass diese nur auf Studienebene und nicht meta-analytisch ausgewertet werden konnten. Es traten insgesamt sehr geringe Änderungen auf, die in der Studie GEMINI-1 eine statistisch signifikante Verringerung der Vitamin D-Spiegel im Vergleich zu Baseline unter DTG + 3TC ergaben. Jedoch sind diese nur in einer der beiden Studien aufgetretenen Reduktionen der Vitamin D-Spiegel bei hoher Heterogenität in der Meta-Analyse von geringem, klinisch irrelevantem Ausmaß (die obere 95%-Konfidenzintervallgrenze für Hedges‘ g ist nicht kleiner als -0,2). Angesichts der bekannten hohen circadianen, inter- und intraindividuellen Schwankungen der Vitamin D-Spiegel (8-10) wird dieses Ergebnis nicht als ein geringerer Nutzen für das zu bewertende Arzneimittel interpretiert.

N**icht vorbehandelte jugendliche Patienten**

Evidenz für nicht vorbehandelte Jugendliche konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine direkt auf vergleichender Evidenz aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist. Jedoch kann mit hoher Plausibilität davon ausgegangen werden, dass bei nicht vorbehandelten Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr (und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) keine relevant unterschiedlichen Behandlungseffekte von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC zu denen bei Erwachsenen dargestellten Behandlungseffekten hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit zu erwarten sind.

Dies ist dadurch begründet, dass der generelle Krankheitsverlauf der HIV-1 Infektion sowie die virologischen und immunologischen Prinzipien des Einsatzes antiretroviraler Medikamente bei Jugendlichen und Erwachsenen als sehr ähnlich anzusehen sind. Aus den historischen Pharmakokinetik-Studien der Einzelsubstanzen DTG und 3TC ergibt sich anhand sowohl beobachteter als auch modellierter PK-Parameter, dass die die Expositionen von DTG und 3TC ausreichend vergleichbar sind, um die Extrapolation der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Erwachsenen auf Jugendliche mit ausreichender Verlässlichkeit vornehmen zu können. Es sei zusätzlich darauf hingewiesen, dass für die Dosierungen der Einzelsubstanzen, die in der hier zu bewertenden Kombinationstablette enthalten sind (50 mg DTG und 300 mg 3TC), bereits individuell die Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (für DTG) bzw. für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (für 3TC) besitzen.

Diese Evidenz und Argumente zusammenführend, hat auch die EMA dazu bewogen, den Extrapolations-Ansatz von Erwachsenen auf Jugendliche für die Indikationsstellung von DTG/3TC anzuerkennen (11).

Daher wird für diese Teilpopulation der nicht vorbehandelten jugendlichen Patienten davon ausgegangen, dass der Zusatznutzen von den nicht vorbehandelten Erwachsenen übertragen werden kann. Wegen des Fehlens direkt vergleichender Evidenz wird die Aussagesicherheit im Vergleich zu Erwachsenen herabgesetzt und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für DTG + 3TC eingeschätzt.

<u>Vorbehandelte Patienten:</u>

Zunächst wird nachfolgend der Zusatznutzen für **vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation** eingeschätzt und begründet.

Tabelle 4-192: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation)

	Effektschätzer DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC **RR [95% KI]** **p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,02 [0,89; 1,18], p=0,752	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	p=0,830[a]	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	keine Ereignisse aufgetreten	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	1,46 [0,61; 3,49], p=0,394	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	0,51 [0,05; 5,44], p=0,578	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	3,07 [0,13; 73,31], p=0,489	Zusatznutzen nicht belegt
[a] Hierzu liegt ausschließlich der p-Wert für den nichtparametrischen Vergleich der beiden Therapiearme vor		

Hinsichtlich aller darstellbarer Endpunkte der Morbidität (virologischer Erfolg und Veränderung der CD4+-Zellzahl) sowie der Mortalität und der Sicherheit/Verträglichkeit liegen im Ergebnis der ASPIRE-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Damit ist für vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation ein Zusatznutzen nicht belegt.

Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation

Evidenz für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine darauf aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.

Vorbehandelte jugendliche Patienten (ohne und mit Umstellungsindikation)

Evidenz für vorbehandelte Jugendliche (ohne und mit Umstellungsindikation) konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine darauf aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassung

Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten

In dieser Teilpopulation ergibt sich zusammenfassend auf der Grundlage einer vollkommen vergleichbaren Wirksamkeit, einem geringen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen bei Fehlen eines Zusatznutzens hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtschau ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel DTG + 3TC.

Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten

In dieser Teilpopulation ergibt sich zusammenfassend auf der Grundlage der Übertragbarkeit des belegten Zusatznutzen für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel DTG + 3TC.

Vorbehandelte jugendliche und erwachsene Patienten

Für alle hier relevanten vier Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten (**Erwachsene und Jugendliche jeweils ohne und mit Umstellungsindikation**) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Evidenz aus einer RCT lag lediglich für die Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation vor, die jedoch nicht das Vorliegen eines Zusatznutzens begründet. Für alle anderen Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten liegt keine Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens vor, so dass in der Gesamtschau für alle vorbehandelten Patienten in der Indikation für DTG + 3TC **ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

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 4-193: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen			**Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren		Beleg für geringen Zusatznutzen
	jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt
		Patienten mit Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt
	jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt
		Patienten mit Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt

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 relevant.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht relevant.

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 relevant, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Dossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) 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:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– 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.

Der Endpunkt zum virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 Kopien/ml) gilt im vorliegenden Anwendungsgebiet als anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (12, 18, 19).

Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt das virologische Ansprechen (Absinken der Viruslast unter 50 Kopien/ml) als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen insbesondere der Einzelsubstanz Dolutegravir (14) sowie der Kombinationstherapie Dolutegravir/Rilpivirin (16) sowie weiteren Bewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet anerkannt (z.B. kürzlich durchgeführte Bewertungen zu Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid oder Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (15, 17)).

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-194: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**verfügbare Quellen**			
	Studienberichte	**Registereinträge**	**Publikationen**	**Zusatzanalysen**
nicht vorbehandelte erwachsene Patienten				
204861 GEMINI-1	(43)	(30-34)	(35)	(45)
205543 GEMINI-2	(44)	(36-40)	(35)	(46)
vorbehandelte erwachsene Patienten				
ASPIRE	-	(41, 42)	(7)	-

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. ViiV Healthcare. Fachinformation zu Triumeq. 2019.
2. ViiV Healthcare. Fachinformation zu Juluca. 2019.
3. ViiV Healthcare. Fachinformation zu Combivir. 2019.
4. ViiV Healthcare. Fachinformation zu Trizivir. 2018.
5. ViiV Healthcare. Fachinformation zu Kivexa. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-251. 2019.
7. Taiwo, BO, Marconi, VC, Berzins, B, et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. Clin Infect Dis. 2018;66(11):1794-7.
8. Brescia, V, Tampoia, M, Cardinali, R. Biological Variability of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Other Biomarkers in Healthy Subjects. LabMedicine. 2013;44(1):20-4.
9. French, CB, McDonnell, SL, Vieth, R. 25-Hydroxyvitamin D variability within-person due to diurnal rhythm and illness: a case report. J Med Case Rep. 2019;13(1):29.
10. Lai, JK, Lucas, RM, Banks, E, et al. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status. Intern Med J. 2012;42(1):43-50.
11. EMA, EMA. CHMP assessment report. Dovato. 26. April 2019. 2019.
12. EMA, EMA. 2016. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3. 20. April 2016; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf [Zugriff am: 17.04.2019].
13. 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;94(4):451-5.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir vom 7. August 2014. 2014.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 16. März 2018. 2018.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018. 2018.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 20. Dezember 2018. 2018.
18. DAIG Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. 2017. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion; Abrufbar unter: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf [Zugriff am: 17.04.2019].
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Rilpivirin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A12-04, Version 1.0 vom 12.04.2012. 2012.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. HIV-Resistenztestung. Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 2003 zur Bewertung der HIV-Resistenztestung gemäß §135 Abs.1 SGB V vom 06. Mai 2004. 2004.
21. Hoffman C., Rockstroh H. HIV 2018/19. 2018.
22. Mielck, A, Vogelmann, M, Schweikert, B, et al. Health status of adults in Germany: results from a representative survey using the EuroQol 5D (EQ-5D). Gesundheitswesen. 2010;72:476-86.
23. Herdman, M, Gudex, C, Lloyd, A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011;20(10):1727-36.
24. Center of Disease Control and Prevention. 2014. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection; Abrufbar unter: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_e#Tab [Zugriff am: 05.02.2019].
25. DerSimonian, R, Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7(3):177-88.
26. Higgins, JP, Thompson, SG, Deeks, JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327:557-60.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html [Zugriff am: 17.04.2019].
28. Knapp, G, Hartung, J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. Stat Med. 2003;22(17):2693-710.
29. Higgins, JP, White, IR, Wood, AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials. 2008;5(3):225-39.
30. Clinicaltrials.gov. 2016. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673 [Zugriff am: 02.05.2019].
31. ICTRP. 2016. A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients that have not been treated yet.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95 [Zugriff am: 02.05.2016].
32. ICTRP. 2016. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV

Infected Subjects (Gemini 1); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831673 [Zugriff am: 02.05.2016].
33. EUCTR. 2016. A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir. GEMINI-1; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95 [Zugriff am: 02.05.2019].
34. PharmNet. 2016. A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-na‹ve adults; [Zugriff am: 02.05.2019].
35. Cahn, P, Madero, JS, Arribas, JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019;393(10167):143-55.
36. Clinicaltrials.gov. 2016. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764 [Zugriff am: 02.05.2019].
37. ICTRP. 2016. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831764 [Zugriff am: 02.05.2016].
38. ICTRP. 2016. A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV- 1-infected patients that have not been treated yet.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28 [Zugriff am: 02.05.2016].
39. EUCTR. 2016. A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir. GEMINI-2; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28 [Zugriff am: 02.05.2019].
40. PharmNet. 2016. A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-na‹ve adults; [Zugriff am: 02.05.2019].
41. Clinicaltrials.gov. 2014. Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326 [Zugriff am: 02.05.2019].
42. ICTRP. 2014. Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02263326 [Zugriff am: 02.05.2019].
43. ViiV Healthcare. Studienbericht GEMINI-1 (204861): A Phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naive adults - week 48. Version vom 05.09.2018. 2018.

44. ViiV Healthcare. Studienbericht GEMINI-2 (205543): A Phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naive adults - week 48. Version vom 05.09.2018. 2018.
45. ViiV Healthcare. Zusatzanalysen der Studie GEMINI-1. 2019.
46. ViiV Healthcare. Zusatzanalysen der Studie GEMINI-2. 2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	02.05.2019
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	dolutegravir*	805
S2	*GSK1349572* OR "*GSK 1349572*"	45
S3	tivicay OR DTG	1604
S4	S1 OR S2 OR S3	2171
S5	MESH.EXACT.EXPLODE("Lamivudine")	6292
S6	lamivudin*	9775
S7	3TC OR epivir	1813
S8	S5 OR S6 OR S7	10238
S9	S4 AND S8	174
S10	dovato	0
S11	S9 OR S10	174
S12	DTYPE("randomized controlled trial")	481178
S13	randomised OR randomized	816317
S14	placebo	217711
S15	S12 OR S13 OR S14	883579
S16	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS"))	4575812
S17	S15 NOT S16	843846
S18	S11 AND S17	29°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	02.05.2019
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S19	EMB.EXACT.EXPLODE("dolutegravir")	2032
S20	dolutegravir*	2252
S21	*GSK1349572* OR "*GSK 1349572*"	122
S22	tivicay OR DTG	2426
S23	S19 OR S20 OR S21 OR S22	4066
S24	EMB.EXACT.EXPLODE("lamivudine")	32774
S25	lamivudin*	36991
S26	3TC OR epivir	4285
S27	S24 OR S25 OR S26	37785
S28	S23 AND S27	1022
S29	dovato	0
S30	S28 OR S29	1022
S31	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1414307
S32	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	202531
S33	placebo*	441927
S34	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	371810
S35	S31 OR S32 OR S33 OR S34	1674199
S36	S30 AND S35	131°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	02.05.2019	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(dolutegravir or DTG or tivicay or GSK1349572 or "GSK 1349572") :ti,ab,kw (Word variations have been searched) in Cochrane Reviews, Trials	405
2	(lamivudine OR 3TC OR epivir):ti,ab,kw (Word variations have been searched) in Cochrane Reviews, Trials	3064
3	(dovato):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4	(#1 AND #2) OR #3	136

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	**Treffer insgesamt**	**Anzahl Duplikate**	**Treffer identifiziert**
clinicaltrials.gov	78	0	78
EU Clinical Trials Register	37	0	37
WHO – ICTRP-Portal	158	77	81
PharmNet.Bund	19	9	10

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	((dolutegravir OR tivicay OR DTG) AND (lamivudine OR 3TC OR epivir)) OR dovato
Treffer	78

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	(dolutegravir OR tivicay OR dtg) AND (lamivudine OR 3TC OR epivir)
Treffer	37

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	Suche 1: dolutegravir AND lamivudine Suche 2: dovato Suche 3: dtg and lamivudine Suche 4: GSK 1349572 and lamivudine Suche 5: GSK1349572 and lamivudine Suche 6: tivicay and lamivudine Suche 7: dolutegravir and epivir Suche 8: dtg and epivir Suche 9: tivicay and epivir Suche 10: GSK1349572
Treffer	81

Studienregister	PharmnetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	Suche 1: Dolutegravir? [active substance] AND lamivudin? [active substance] Suche 2: Dovato? [Textfelder] Suche 3: Dolutegravir? [active substance] AND 3TC [active substance] Suche 4: Dolutegravir? [active substance] AND epivir [active substance] Suche 5: ?GSK1349572? [active substance] AND lamivudin? [active substance] Suche 6: ?GSK 1349572? [active substance] AND lamivudin? [active substance] Suche 7: tivicay [active substance] AND lamivudin? [active substance] Suche 8: ?GSK1349572? [active substance] AND epivir [active substance] Suche 9: ?GSK1349572? [active substance] AND 3TC [active substance] Suche 10: DTG [active substance] AND 3TC [active substance] Suche 11: DTG [active substance] AND lamivudin? [active substance]
Treffer	10

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

Nicht vorbehandelte Patienten:

Nr.	Publikation	Ausschluss-grund
1.	Cahn, P, Sierra Madero, J, Arribas, J, et al. Non-inferior efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) versus DTG plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) fixed-dose combination in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection-48-week results from the GEMINI studies. Journal of the international AIDS society. 2018;21.	A6
2.	Cahn, P, Sierra-Madero, J, Arribas, J, et al. NÃO INFERIORIDADE DE EFICÁCIA DE DOLUTEGRAVIR (DTG) MAIS LAMIVUDIDINA (3 TC) VERSUS DTG MAIS DOSE FIXA COMBINADA DE TENOFOVIR/EMTRICITABINA (TDF/FTC) EM ADULTOS VIRGENS DE TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL QUE VIVEM COM HIV-1: RESULTADOS DE 48 SEMANAS DOS ESTU. Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2018;22:56-7.	A6
3.	Eron, J, Hung, C-C, Baril, J-G, et al. Initial viral load decline and response rates by baseline viral load strata with dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: pooled results from the GEMINI studies. Journal of infection and public health. 2019;12(2):296.	A6
4.	Ford, N, Shubber, Z, Hill, A, et al. Comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Plos one. 2013;8(11).	A2
5.	Orkin, C, Porteiro, N, Berhe, M, et al. Two-drug regimen of dolutegravir plus lamivudine (DTG + 3TC) is non-inferior to dolutegravir plus tenofovir/ emtricitabine (DTG + TDF/FTC) at 48 weeks in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: Subgroup analyses in the GEMINI studies. Journal of the international AIDS society. 2018;21:30-1.	A6
6.	Orkin, C, Porteiro, N, Berhe, M, et al. Two-drug regimen of dolutegravir plus lamivudine (DTG+3TC) is noninferior to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine (DTG+TDF/FTC) at 48 weeks in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection: subgroup analyses in the GEMINI studies. Journal of infection and public health. 2019;12(1):147.	A6
7.	Radford, M, Parks, D, Ferrante, S, et al. Comparative efficacy and safety of dolutegravir and lamivudine in treatment-naïve HIV patients. HIV medicine. 2019;20:18.	A3

Vorbehandelte Patienten:

Nr.	Publikation	Ausschluss-grund
1.	Ford, N, Shubber, Z, Hill, A, et al. Comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Plos one. 2013;8(11).	A2
2.	Li, J, Sax, P, Marconi, V, et al. No significant changes to residual viremia after switch to dolutegravir and lamivudine in a randomized trial. Journal of the international AIDS society. 2018;21:7-8.	A6
3.	Wandeler, G, Buzzi, M, Anderegg, N, et al. Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: Systematic review and meta-analysis. F1000Research. 2018;7.	A6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

Nicht vorbehandelte Patienten:

Nr	Publikation	Aussschluss grund
1.	Euctr. 2009. Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	A2
2.	Euctr. 2009. Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A2
3.	Euctr. 2010. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39	A2
4.	Euctr. 2013. Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	A2
5.	Euctr. 2013. A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34	A2
6.	Euctr. 2013. Multicentre Study to Assess Changes in Bone Mineral Density of the Switch from Protease Inhibitors to Dolutegravir in Hiv-1-Infected Subjects with Low Bone Mineral Density; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85	A2

7.	Euctr. 2014. Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36	A2
8.	Euctr. 2014. ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	A2
9.	Euctr. 2014. A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	A2
10.	Euctr. 2014. A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection who are; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32	A2
11.	Euctr. 2015. DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	A2
12.	Euctr. 2015. Pharmacokinetics, safety and efficacy of atazanavir dolutegravir/lamivudine regimen as maintenance regimen in pa-tients with intolerance and/or resistance to NRTIs, NNRTIs and RTV: a pilot study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	A2
13.	Euctr. 2015. Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce VIral REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	A2
14.	Euctr. 2015. Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted daru; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	A2
15.	Euctr. 2015. An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	A1

16.	Euctr. 2015. A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	A2
17.	Euctr. 2016. A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14	A4
18.	Euctr. 2016. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A2
19.	Euctr. 2016. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	A2
20.	Euctr. 2016. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A2
21.	Euctr. 2016. Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36	A2
22.	Euctr. 2017. Antiretroviral therapy proviral genotype-guided: pilot-proof of concept clinical trial; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10	A5
23.	Euctr. 2017. Pilot single-arm clinical trial to evaluate the efficacy, PK interactions and safety of dolutegravir plus 2 NRTIs in HIV-1-infected solid organ transplant patients; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62	A5
24.	Euctr. 2017. A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Dolutegravir plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61	A5
25.	Euctr. 2017. Phase 4 clinical trial, randomized to evaluate the effect on immune recovery of triple antiretroviral maintenance therapy (elvitegravir cobicistat 150/150 mg + tenofovir + emtricitabine alapenami; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-	A2

	005226-11	
26.	Euctr. 2017. Randomized, open-label and multicentric trial evaluating the non-inferiority of antiretroviral treatment taken 4 consecutive days per week versus continuous therapy 7/7 days per week in HIV-1 infec; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17	A2
27.	Euctr. 2017. A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (Grazoprevir/Ruzasvir/Uprifosbuvir) in Participants with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Inf; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21	A2
28.	Euctr. 2017. A phase IV open- label, randomized and pilot clinical trial, designed to evaluate the potential neurotoxicity of dolutegravir/lamivudine/abacavir in neurosymptomatic HIV patients and their reversi; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29	A2
29.	Euctr. 2017. A Phase Iii, Open-Label, Multicentric Clinical Trial of a Single Arm of 16 Lengths of Time to Evaluate Retention with Elbasvir Grazoprevir Plus Sofosbuvir and Ribavirin in Patients with Hepatitis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34	A2
30.	Euctr. 2017. A Multi-Site, Open-Label, Partially-Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Fixed Dose Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) Based Regimens in French Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) G; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001159-37	A2
31.	Euctr. 2018. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults w; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17	A1
32.	Euctr. 2018. Efficacy and Safety of a Simplification Strategy Based on Dolutegravir and Darunavir Cobicistat Vs Optimized Treatment in Suppressed Hiv-1-Infected Patients Carrying Archived Multidrug Resistance; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42	A1
33.	Euctr. 2018. Neuropsiquiatric Evolution After Introduction of Raltegravir QD in substitution of dolutegravir: NEAR QD Study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003541-17	A5

34.	Euctr. 2018. Phase IV, Open Label, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of abacavir/lamivudine/dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to tenofovir alafenamide/emtricitabine/d; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82	A2
35.	Euctr. 2018. An open randomized multicenter study comparing TAF/FTC/DRV/cobi vs. ABC/3TC/DTG in HIV-infected antiretroviral naïve patients. (The Symtri study); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14	A2
36.	Clinicaltrials.gov. 2002. Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	A5
37.	Clinicaltrials.gov. 2009. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015	A2
38.	Clinicaltrials.gov. 2009. Antiretroviral Therapy for Acute and Chronic HIV Infection; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263	A2
39.	Clinicaltrials.gov. 2010. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824	A2
40.	Clinicaltrials.gov. 2011. Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547	A2
41.	Clinicaltrials.gov. 2011. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015	A2
42.	Clinicaltrials.gov. 2011. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929	A2
43.	Clinicaltrials.gov. 2012. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790	A2
44.	Clinicaltrials.gov. 2012. A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199	A2
45.	Clinicaltrials.gov. 2013. A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402	A2
46.	Clinicaltrials.gov. 2014. Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study; Abrufbar unter:	A5

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482	
47.	Clinicaltrials.gov. 2014. Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767	A2
48.	Clinicaltrials.gov. 2014. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987	A2
49.	Clinicaltrials.gov. 2014. Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326	A1
50.	Clinicaltrials.gov. 2014. Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822	A5
51.	Clinicaltrials.gov. 2014. Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374	A5
52.	Clinicaltrials.gov. 2014. Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238	A2
53.	Clinicaltrials.gov. 2014. Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy Inspite of Triple Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547	A2
54.	Clinicaltrials.gov. 2015. Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684	A5
55.	Clinicaltrials.gov. 2015. Pharmacokinetics of Atazanavir Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707	A2
56.	Clinicaltrials.gov. 2015. A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096	A5
57.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395	A2
58.	Clinicaltrials.gov. 2015. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese	A2

	Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576	
59.	Clinicaltrials.gov. 2015. SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195	A2
60.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A2
61.	Clinicaltrials.gov. 2015. Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836	A2
62.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	A2
63.	Clinicaltrials.gov. 2015. ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593	A2
64.	Clinicaltrials.gov. 2015. Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334	A2
65.	Clinicaltrials.gov. 2015. Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769	A5
66.	Clinicaltrials.gov. 2015. Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322	A2
67.	Clinicaltrials.gov. 2015. HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147	A2
68.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	A2
69.	Clinicaltrials.gov. 2015. Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133	A5
70.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035	A5

71.	Clinicaltrials.gov. 2015. Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242	A5
72.	Clinicaltrials.gov. 2015. Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A2
73.	Clinicaltrials.gov. 2015. Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged ≥ 60 Years; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	A2
74.	Clinicaltrials.gov. 2015. Evaluation of Switching From Current cART to Triumeq With Adherence Support Will Enhance HIV Control in Vulnerable Populations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354053	A2
75.	Clinicaltrials.gov. 2016. Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488	A2
76.	Clinicaltrials.gov. 2016. Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931	A4
77.	Clinicaltrials.gov. 2016. Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761	A2
78.	Clinicaltrials.gov. 2016. Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229	A5
79.	Clinicaltrials.gov. 2016. Evaluating BMD in Participants ≥50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701	A2
80.	Clinicaltrials.gov. 2016. Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580	A2
81.	Clinicaltrials.gov. 2016. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520	A2
82.	Clinicaltrials.gov. 2016. Bioequivalence Study of CRushed TriUMeq With or Without Drip Feed Compared to the Whole Tablet; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346	A2
83.	Clinicaltrials.gov. 2016. Dolutegravir in Reservoirs; Abrufbar unter:	A2

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389	
84.	Clinicaltrials.gov. 2016. Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce VIral REservoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820	A2
85.	Clinicaltrials.gov. 2016. Interaction With HIV Antiretroviral Agents; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268	A2
86.	Clinicaltrials.gov. 2016. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052	A2
87.	Clinicaltrials.gov. 2017. Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556	A2
88.	Clinicaltrials.gov. 2017. Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224	A5
89.	Clinicaltrials.gov. 2017. A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285	A2
90.	Clinicaltrials.gov. 2017. Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022	A2
91.	Clinicaltrials.gov. 2017. Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873	A1
92.	Clinicaltrials.gov. 2017. Dolutegravir Plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338	A2
93.	Clinicaltrials.gov. 2017. Impact of Different Integrase Inhibitor Based Regimen on Immune Activation Among HIV naïve Patient (INTATTI); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940	A5
94.	Clinicaltrials.gov. 2017. Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872	A2
95.	Clinicaltrials.gov. 2017. Antiretroviral Treatment Taken 4 Days Per Week Versus Continuous Therapy 7/7 Days Per Week in HIV-1 Infected Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422	A2

96.	Clinicaltrials.gov. 2018. Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naive Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848	A5
97.	Clinicaltrials.gov. 2018. Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573	A1
98.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to Tenofovir/Alafenamide/Emtricitabine/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500	A2
99.	Clinicaltrials.gov. 2018. To Assess the Relative Bioavailability (BA) of TRIUMEQ® and Dolutegravir and Lamivudine (DTG/3TC) Pediatric Dispersible Tablet Formulations in Healthy Volunteers; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984	A2
100.	Clinicaltrials.gov. 2018. Description of Real World Antiviral Effectiveness and Sustainability of the 2-Drug Regimen Dolutegravir + Lamivudine in Untreated and Pre-treated Patients in Routine Clinical Care in Germany; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754803	A5
101.	Clinicaltrials.gov. 2018. Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia (3DICAM); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690	A5
102.	Clinicaltrials.gov. 2018. Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783	A2
103.	Clinicaltrials.gov. 2018. Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682	A2
104.	Clinicaltrials.gov. 2018. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095	A2
105.	Clinicaltrials.gov. 2018. Switching From a Regimen of Two Nucleos(t)Ide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) Plus a Third Agent to a Fixed Dose Combination (FDC) of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF), in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected African American Participants; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732	A2
106.	Clinicaltrials.gov. 2019. Dolutegravir Plus Lamivudine Simplified Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884673	A5
107.	Clinicaltrials.gov. 2019. The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458	A2

108.	Clinicaltrials.gov. 2019. Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689	A1
109.	Clinicaltrials.gov. 2019. Standard Versus Double Dose Dolutegravir in Patients With HIV-associated Tuberculosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851588	A2
110.	Clinicaltrials.gov. 2019. Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815	A2
111.	Clinicaltrials.gov. 2019. BONE: STAR (Switching to TAF Based Anti-Retroviral Therapy) Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916328	A2
112.	ICTRP. 2007. Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00537966	A5
113.	ICTRP. 2009. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21	A2
114.	ICTRP. 2009. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951015	A2
115.	ICTRP. 2010. A phase 3 clinical trial to compare the safety and effectiveness of GSK1349572 and abacavir/lamivudine compared to Atripla over 96 weeks in patients with HIV infection who have not previously received treatment.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39	A2
116.	ICTRP. 2010. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015	A2
117.	ICTRP. 2010. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824	A2
118.	ICTRP. 2011. Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01366547	A2
119.	ICTRP. 2011. A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01499199	A2
120.	ICTRP. 2012. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01622790	A2
121.	ICTRP. 2013. Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-	A2

	003243-36	
122.	ICTRP. 2013. A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910402	A2
123.	ICTRP. 2013. Study to compare a standard HIV regimen with dolutegravir/abacavir/lamivudine in women; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34	A2
124.	ICTRP. 2014. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02131025	A2
125.	ICTRP. 2014. Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted darunavir (the AdvanZ-4 Trial). Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	A2
126.	ICTRP. 2014. Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067767	A2
127.	ICTRP. 2014. A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	A2
128.	ICTRP. 2014. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105987	A2
129.	ICTRP. 2014. Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211482	A5
130.	ICTRP. 2014. Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02263326	A1
131.	ICTRP. 2014. ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02075593	A2
132.	ICTRP. 2014. Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02284035	A5
133.	ICTRP. 2015. Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce VIral REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2

	search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	
134.	ICTRP. 2015. clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged virological suppression.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	A1
135.	ICTRP. 2015. Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults - SWAD; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	A2
136.	ICTRP. 2015. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02539576	A2
137.	ICTRP. 2015. Pilotstudy to asses the pharmacokinetics, the efficacy and safety of the combination of atazanavir, dolutegravir and lamivudine in HIV-1 infected patients who experience side-effects, toxicities or resistance to other anti-HIV drugs.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	A2
138.	ICTRP. 2015. A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02527096	A2
139.	ICTRP. 2015. Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02566707	A2
140.	ICTRP. 2015. Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02603120	A2
141.	ICTRP. 2015. Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607930	A2
142.	ICTRP. 2015. SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02509195	A2
143.	ICTRP. 2015. Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582684	A5
144.	ICTRP. 2015. DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-	A2

	000360-34	
145.	ICTRP. 2015. Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02596334	A2
146.	ICTRP. 2015. Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02384395	A2
147.	ICTRP. 2016. 201584 or "FLAIR" is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A2
148.	ICTRP. 2016. A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Dolutegravir plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61	A5
149.	ICTRP. 2016. Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738931	A4
150.	ICTRP. 2016. Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02893488	A2
151.	ICTRP. 2016. Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777229	A5
152.	ICTRP. 2016. Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03033836	A2
153.	ICTRP. 2016. PROPHET: Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies; Abrufbar unter: http://www.drks.de/DRKS00006321	A5
154.	ICTRP. 2016. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938520	A2
155.	ICTRP. 2016. Evaluating BMD in Participants =50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03275701	A2

156.	ICTRP. 2017. Phase 4 clinical trial to evaluate the effect on immune recovery of antiretroviral treatment of three drugs versus two in in HIV-infected patients but not dectactable in blood.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11	A2
157.	ICTRP. 2017. DREAM study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29	A2
158.	ICTRP. 2017. Antiretroviral treatment guiaded by proviral genotype; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10	A5
159.	ICTRP. 2017. Pilot single-arm clinical trial to evaluate the efficacy, PK interactions and safety of dolutegravir plus 2 NRTIs in HIV-1-infected solid organ transplant patients. DGT-SOT; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62	A5
160.	ICTRP. 2017. Antiretroviral regimen 4 days a week.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17	A2
161.	ICTRP. 2017. Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03078556	A2
162.	ICTRP. 2017. Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03360682	A2
163.	ICTRP. 2017. Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens; Abrufbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN22964075	A2
164.	ICTRP. 2017. A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03067285	A2
165.	ICTRP. 2017. Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447873	A1
166.	ICTRP. 2018. To Assess the Relative Bioavailability (BA) of TRIUMEQ® and Dolutegravir and Lamivudine (DTG/3TC) Pediatric Dispersible Tablet Formulations in Healthy Volunteers; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03441984	A2
167.	ICTRP. 2018. To determine the efficacy, safety and tolerability of two approved medicines, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) taken together as a single tablet, compared with subjects taking their current tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen (TBR) for the treatment of HIV-1 infected adults in whom the HIV-1 virus is currently suppressed.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

	search/search?query=eudract_number:2015-004401-17	
168.	ICTRP. 2018. Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept.; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03539224	A5
169.	ICTRP. 2018. Study to compare two treatments in patients who have never taken HIV medication randomized in different centers in Spain. (The Symtri study); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14	A2
170.	ICTRP. 2018. EFFICACY AND SAFETY OF A SIMPLIFICATION TREATMENT BASED ON DOLUTEGRAVIR AND DARUNAVIR / COBICISTAT VS USUAL TREATMENT IN SUPPRESSED HIV-1-INFECTED PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANCE.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42	A1
171.	ICTRP. 2018. Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naive Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682848	A5
172.	ICTRP. 2018. DETOX Study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82	A2
173.	ICTRP. 2018. To determine the efficacy, safety and tolerability of two approved medicines, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) taken together as a single tablet, compared with subjects taking their current tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen (TBR) for the treatment of HIV-1 infected adults in whom the HIV-1 virus is currently suppressed.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17	A1
174.	ICTRP. 2018. Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03446573	A1
175.	ICTRP. 2018. Description of Real World Antiviral Effectiveness and Sustainability of the 2-Drug Regimen Dolutegravir + Lamivudine in Untreated and Pre-treated Patients in Routine Clinical Care in Germany; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03754803	A5
176.	ICTRP. 2018. Bone, Inflammation, Gut and Renal Biomarkers in Antiretroviral Naïve HIV-1 positive subjects commencing Antiretroviral Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001358-84	A7
177.	ICTRP. 2018. Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03675815	A2

178.	ICTRP. 2018. The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03760458	A2
179.	ICTRP. 2018. Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03549689	A1
180.	ICTRP. 2018. A Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to Tenofovir/Alafenamide/Emtricitabine/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685500	A2
181.	ICTRP. 2018. DoRa studie; Abrufbar unter: https://trialregister.nl/trial/6926	A2
182.	ICTRP. 2018. Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183933	A1
183.	ICTRP. 2018. Evaluation of the efficacy and safety of integrase inhibitor in the treatment of acute HIV infection; Abrufbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25116	A2
184.	ICTRP. 2018. BONE: STAR (Switching to TAF Based Anti-Retroviral Therapy) Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03916328	A2
185.	ICTRP. 2018. An open label, single arm study of the safety and efficacy of DTG/3TC in therapy-naÃ¯ve HIV-1 infected adolescents.; Abrufbar unter: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=3818	A5
186.	ICTRP. 2019. Dolutegravir Plus Lamivudine Simplified Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03884673	A5
187.	ICTRP. 2019. A study to see how safe, tolerable & effective Dolutegravir drug is when taken with Tenofovir & Lamivudine inpatients with HIV-1; Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=30103	A2
188.	PharmNet. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults who are virologically suppressed;	A1
189.	PharmNet. A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART;	A2
190.	PharmNet. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants;	A2

191.	PharmNet. 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-Na‹ve Adults; Abrufbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714372-1-0-F82242-20181123141017.pdf	A2
192.	PharmNet. 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; Abrufbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714372-1-0-5BB54E-20181126091250.pdf	A2
193.	PharmNet. DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression;	A1
194.	PharmNet. Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA);	A2
195.	PharmNet. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects; Abrufbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711033-3-0-BCD4A1-20161203182703.pdf	A2

Vorbehandelte Patienten:

Nr.	Publikation	Ausschluss-grund
1.	Euctr. 2009. Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	A2
2.	Euctr. 2009. Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A2
3.	Euctr. 2010. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39	A2
4.	Euctr. 2013. Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	A2
5.	Euctr. 2013. A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34	A2
6.	Euctr. 2013. Multicentre Study to Assess Changes in Bone Mineral Density of the Switch from Protease Inhibitors to Dolutegravir in Hiv-1-Infected Subjects with Low Bone Mineral Density; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85	A2
7.	Euctr. 2014. Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36	A2
8.	Euctr. 2014. ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	A2
9.	Euctr. 2014. A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35	A2

10.	Euctr. 2014. A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection who are; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32	A2
11.	Euctr. 2015. DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	A2
12.	Euctr. 2015. Pharmacokinetics, safety and efficacy of atazanavir dolutegravir/lamivudine regimen as maintenance regimen in pa-tients with intolerance and/or resistance to NRTIs, NNRTIs and RTV: a pilot study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	A2
13.	Euctr. 2015. Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce VIral REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	A2
14.	Euctr. 2015. Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted daru; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	A2
15.	Euctr. 2015. An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	A4
16.	Euctr. 2015. A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73	A2
17.	Euctr. 2016. A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95	A1
18.	Euctr. 2016. A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28	A1

19.	Euctr. 2016. A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14	A4
20.	Euctr. 2016. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A2
21.	Euctr. 2016. 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; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	A2
22.	Euctr. 2016. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A2
23.	Euctr. 2016. Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36	A2
24.	Euctr. 2017. Antiretroviral therapy proviral genotype-guided: pilot-proof of concept clinical trial; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10	A5
25.	Euctr. 2017. Pilot single-arm clinical trial to evaluate the efficacy, PK interactions and safety of dolutegravir plus 2 NRTIs in HIV-1-infected solid organ transplant patients; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62	A5
26.	Euctr. 2017. A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Dolutegravir plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61	A5
27.	Euctr. 2017. Phase 4 clinical trial, randomized to evaluate the effect on immune recovery of triple antiretroviral maintenance therapy (elvitegravir cobicistat 150/150 mg + tenofovir + emtricitabine alapenami; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11	A2
28.	Euctr. 2017. Randomized, open-label and multicentric trial evaluating the non-inferiority of antiretroviral treatment taken 4 consecutive days per week versus continuous therapy 7/7 days per week in HIV-1 infec; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-	A2

	000040-17	
29.	Euctr. 2017. A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (Grazoprevir/Ruzasvir/Uprifosbuvir) in Participants with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Inf; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21	A2
30.	Euctr. 2017. A phase IV open- label, randomized and pilot clinical trial, designed to evaluate the potential neurotoxicity of dolutegravir/lamivudine/abacavir in neurosymptomatic HIV patients and their reversi; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29	A2
31.	Euctr. 2017. A Phase Iii, Open-Label, Multicentric Clinical Trial of a Single Arm of 16 Lengths of Time to Evaluate Retention with Elbasvir Grazoprevir Plus Sofosbuvir and Ribavirin in Patients with Hepatitis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34	A2
32.	Euctr. 2017. A Multi-Site, Open-Label, Partially-Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Fixed Dose Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) Based Regimens in French Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) G; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001159-37	A2
33.	Euctr. 2018. Efficacy and Safety of a Simplification Strategy Based on Dolutegravir and Darunavir Cobicistat Vs Optimized Treatment in Suppressed Hiv-1-Infected Patients Carrying Archived Multidrug Resistance; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42	A1
34.	Euctr. 2018. Neuropsiquiatric Evolution After Introduction of Raltegravir QD in substitution of dolutegravir: NEAR QD Study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003541-17	A5
35.	Euctr. 2018. Phase IV, Open Label, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of abacavir/lamivudine/dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to tenofovir alafenamide/emtricitabine/d; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82	A2
36.	Euctr. 2018. An open randomized multicenter study comparing TAF/FTC/DRV/cobi vs. ABC/3TC/DTG in HIV-infected antiretroviral naïve patients. (The Symtri study); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14	A2
37.	Clinicaltrials.gov. 2002. Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study; Abrufbar unter:	A5

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	
38.	Clinicaltrials.gov. 2009. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015	A2
39.	Clinicaltrials.gov. 2009. Antiretroviral Therapy for Acute and Chronic HIV Infection; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263	A2
40.	Clinicaltrials.gov. 2010. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824	A2
41.	Clinicaltrials.gov. 2011. Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547	A2
42.	Clinicaltrials.gov. 2011. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015	A2
43.	Clinicaltrials.gov. 2011. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929	A2
44.	Clinicaltrials.gov. 2012. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790	A2
45.	Clinicaltrials.gov. 2012. A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199	A2
46.	Clinicaltrials.gov. 2013. A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402	A2
47.	Clinicaltrials.gov. 2014. Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482	A5
48.	Clinicaltrials.gov. 2014. Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767	A2
49.	Clinicaltrials.gov. 2014. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987	A2

50.	Clinicaltrials.gov. 2014. Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822	A5
51.	Clinicaltrials.gov. 2014. Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374	A5
52.	Clinicaltrials.gov. 2014. Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238	A2
53.	Clinicaltrials.gov. 2014. Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy Inspite of Triple Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547	A2
54.	Clinicaltrials.gov. 2015. Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684	A5
55.	Clinicaltrials.gov. 2015. Pharmacokinetics of Atazanavir Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707	A2
56.	Clinicaltrials.gov. 2015. A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096	A5
57.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395	A2
58.	Clinicaltrials.gov. 2015. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576	A2
59.	Clinicaltrials.gov. 2015. SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195	A2
60.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A2
61.	Clinicaltrials.gov. 2015. Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836	A2
62.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults; Abrufbar unter:	A2

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	
63.	Clinicaltrials.gov. 2015. ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593	A2
64.	Clinicaltrials.gov. 2015. Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334	A2
65.	Clinicaltrials.gov. 2015. Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769	A5
66.	Clinicaltrials.gov. 2015. Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322	A2
67.	Clinicaltrials.gov. 2015. HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147	A2
68.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	A2
69.	Clinicaltrials.gov. 2015. Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133	A5
70.	Clinicaltrials.gov. 2015. Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035	A5
71.	Clinicaltrials.gov. 2015. Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242	A5
72.	Clinicaltrials.gov. 2015. Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A2
73.	Clinicaltrials.gov. 2015. Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged ≥ 60 Years; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	A2
74.	Clinicaltrials.gov. 2015. Evaluation of Switching From Current cART to Triumeq With Adherence Support Will Enhance HIV Control in Vulnerable Populations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354053	A2

75.	Clinicaltrials.gov. 2016. Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488	A2
76.	Clinicaltrials.gov. 2016. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764	A1
77.	Clinicaltrials.gov. 2016. Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931	A4
78.	Clinicaltrials.gov. 2016. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673	A1
79.	Clinicaltrials.gov. 2016. Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761	A2
80.	Clinicaltrials.gov. 2016. Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229	A5
81.	Clinicaltrials.gov. 2016. Evaluating BMD in Participants ≥50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701	A2
82.	Clinicaltrials.gov. 2016. Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580	A2
83.	Clinicaltrials.gov. 2016. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520	A2
84.	Clinicaltrials.gov. 2016. Bioequivalence Study of CRushed TriUMeq With or Without Drip Feed Compared to the Whole Tablet; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346	A2
85.	Clinicaltrials.gov. 2016. Dolutegravir in Reservoirs; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389	A2
86.	Clinicaltrials.gov. 2016. Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce VIral REservoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820	A2
87.	Clinicaltrials.gov. 2016. Interaction With HIV Antiretroviral Agents; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268	A2

88.	Clinicaltrials.gov. 2016. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052	A2
89.	Clinicaltrials.gov. 2017. Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556	A2
90.	Clinicaltrials.gov. 2017. Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224	A5
91.	Clinicaltrials.gov. 2017. A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285	A2
92.	Clinicaltrials.gov. 2017. Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022	A2
93.	Clinicaltrials.gov. 2017. Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873	A4
94.	Clinicaltrials.gov. 2017. Dolutegravir Plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338	A2
95.	Clinicaltrials.gov. 2017. Impact of Different Integrase Inhibitor Based Regimen on Immune Activation Among HIV naïve Patient (INTATTI); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940	A5
96.	Clinicaltrials.gov. 2017. Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872	A2
97.	Clinicaltrials.gov. 2017. Antiretroviral Treatment Taken 4 Days Per Week Versus Continuous Therapy 7/7 Days Per Week in HIV-1 Infected Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422	A2
98.	Clinicaltrials.gov. 2018. Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naive Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848	A5
99.	Clinicaltrials.gov. 2018. A Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to Tenofovir/Alafenamide/Emtricitabine/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500	A2

100.	Clinicaltrials.gov. 2018. To Assess the Relative Bioavailability (BA) of TRIUMEQ® and Dolutegravir and Lamivudine (DTG/3TC) Pediatric Dispersible Tablet Formulations in Healthy Volunteers; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984	A2
101.	Clinicaltrials.gov. 2018. Description of Real World Antiviral Effectiveness and Sustainability of the 2-Drug Regimen Dolutegravir + Lamivudine in Untreated and Pre-treated Patients in Routine Clinical Care in Germany; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754803	A5
102.	Clinicaltrials.gov. 2018. Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia (3DICAM); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690	A5
103.	Clinicaltrials.gov. 2018. Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783	A2
104.	Clinicaltrials.gov. 2018. Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682	A2
105.	Clinicaltrials.gov. 2018. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095	A2
106.	Clinicaltrials.gov. 2018. Switching From a Regimen of Two Nucleos(t)Ide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) Plus a Third Agent to a Fixed Dose Combination (FDC) of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF), in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected African American Participants; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732	A2
107.	Clinicaltrials.gov. 2019. Dolutegravir Plus Lamivudine Simplified Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884673	A5
108.	Clinicaltrials.gov. 2019. The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458	A2
109.	Clinicaltrials.gov. 2019. Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689	A1
110.	Clinicaltrials.gov. 2019. Standard Versus Double Dose Dolutegravir in Patients With HIV-associated Tuberculosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851588	A2
111.	Clinicaltrials.gov. 2019. Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815	A2
112.	Clinicaltrials.gov. 2019. BONE: STAR (Switching to TAF Based Anti-Retroviral Therapy) Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916328	A2

113.	ICTRP. 2007. Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00537966	A5
114.	ICTRP. 2009. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21	A2
115.	ICTRP. 2009. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951015	A2
116.	ICTRP. 2010. A phase 3 clinical trial to compare the safety and effectiveness of GSK1349572 and abacavir/lamivudine compared to Atripla over 96 weeks in patients with HIV infection who have not previously received treatment.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39	A2
117.	ICTRP. 2010. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015	A2
118.	ICTRP. 2010. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824	A2
119.	ICTRP. 2011. Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01366547	A2
120.	ICTRP. 2011. A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01499199	A2
121.	ICTRP. 2012. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01622790	A2
122.	ICTRP. 2013. Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36	A2
123.	ICTRP. 2013. A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910402	A2
124.	ICTRP. 2013. Study to compare a standard HIV regimen with dolutegravir/abacavir/lamivudine in women; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34	A2

125.	ICTRP. 2014. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02131025	A2
126.	ICTRP. 2014. Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted darunavir (the AdvanZ-4 Trial). Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70	A2
127.	ICTRP. 2014. Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02067767	A2
128.	ICTRP. 2014. A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11	A2
129.	ICTRP. 2014. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105987	A2
130.	ICTRP. 2014. Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211482	A5
131.	ICTRP. 2014. ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02075593	A2
132.	ICTRP. 2014. Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02284035	A5
133.	ICTRP. 2015. Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce VIral REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24	A2
134.	ICTRP. 2015. clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged virological suppression.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	A1
135.	ICTRP. 2015. Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults - SWAD; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27	A2
136.	ICTRP. 2015. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese	A2

	Subjects; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02539576	
137.	ICTRP. 2015. Pilotstudy to asses the pharmacokinetics, the efficacy and safety of the combination of atazanavir, dolutegravir and lamivudine in HIV-1 infected patients who experience side-effects, toxicities or resistance to other anti-HIV drugs.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19	A2
138.	ICTRP. 2015. A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02527096	A2
139.	ICTRP. 2015. Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02566707	A2
140.	ICTRP. 2015. Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02603120	A2
141.	ICTRP. 2015. Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607930	A2
142.	ICTRP. 2015. SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02509195	A2
143.	ICTRP. 2015. Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582684	A5
144.	ICTRP. 2015. DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	A2
145.	ICTRP. 2015. Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02596334	A2
146.	ICTRP. 2015. Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02384395	A2
147.	ICTRP. 2016. 201584 or "FLAIR" is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-	A2

	001646-25	
148.	ICTRP. 2016. A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Dolutegravir plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61	A5
149.	ICTRP. 2016. Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738931	A4
150.	ICTRP. 2016. Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02893488	A2
151.	ICTRP. 2016. Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777229	A5
152.	ICTRP. 2016. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831764	A1
153.	ICTRP. 2016. Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03033836	A2
154.	ICTRP. 2016. A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients that have not been treated yet.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95	A1
155.	ICTRP. 2016. A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV- 1-infected patients that have not been treated yet.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28	A1
156.	ICTRP. 2016. An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831673	A1
157.	ICTRP. 2016. A PHASE III, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTRE, PARALLEL-GROUP, NON-INFERIORITY STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF DOLUTEGRAVIR PLUS LAMIVUDINE COMPARED TO DOLUTEGRAVIR PLUS TENOFOVIR/EMTRICITABINE IN HIV-1-INFECTED TREATMENT-NAÏVE ADULTS; Abrufbar unter:	A1

	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=030-16	
158.	ICTRP. 2016. PROPHET: Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies; Abrufbar unter: http://www.drks.de/DRKS00006321	A5
159.	ICTRP. 2016. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938520	A2
160.	ICTRP. 2016. Evaluating BMD in Participants =50 Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03275701	A2
161.	ICTRP. 2017. Phase 4 clinical trial to evaluate the effect on immune recovery of antiretroviral treatment of three drugs versus two in in HIV-infected patients but not dectactable in blood.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11	A2
162.	ICTRP. 2017. DREAM study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29	A2
163.	ICTRP. 2017. Antiretroviral treatment guiaded by proviral genotype; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10	A5
164.	ICTRP. 2017. Pilot single-arm clinical trial to evaluate the efficacy, PK interactions and safety of dolutegravir plus 2 NRTIs in HIV-1-infected solid organ transplant patients. DGT-SOT; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62	A5
165.	ICTRP. 2017. Antiretroviral regimen 4 days a week.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17	A2
166.	ICTRP. 2017. Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03078556	A2
167.	ICTRP. 2017. Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03360682	A2
168.	ICTRP. 2017. Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens; Abrufbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN22964075	A2

169.	ICTRP. 2017. A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03067285	A2
170.	ICTRP. 2017. Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447873	A4
171.	ICTRP. 2018. To Assess the Relative Bioavailability (BA) of TRIUMEQ® and Dolutegravir and Lamivudine (DTG/3TC) Pediatric Dispersible Tablet Formulations in Healthy Volunteers; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03441984	A2
172.	ICTRP. 2018. Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept.; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03539224	A5
173.	ICTRP. 2018. Study to compare two treatments in patients who have never taken HIV medication randomized in different centers in Spain. (The Symtri study); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14	A2
174.	ICTRP. 2018. EFFICACY AND SAFETY OF A SIMPLIFICATION TREATMENT BASED ON DOLUTEGRAVIR AND DARUNAVIR / COBICISTAT VS USUAL TREATMENT IN SUPPRESSED HIV-1-INFECTED PATIENTS WITH MULTIDRUG RESISTANCE.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42	A1
175.	ICTRP. 2018. Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naive Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682848	A5
176.	ICTRP. 2018. DETOX Study; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82	A2
177.	ICTRP. 2018. Description of Real World Antiviral Effectiveness and Sustainability of the 2-Drug Regimen Dolutegravir + Lamivudine in Untreated and Pre-treated Patients in Routine Clinical Care in Germany; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03754803	A5
178.	ICTRP. 2018. Bone, Inflammation, Gut and Renal Biomarkers in Antiretroviral Naïve HIV-1 positive subjects commencing Antiretroviral Therapy; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001358-84	A7
179.	ICTRP. 2018. Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03675815	A2
180.	ICTRP. 2018. The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age; Abrufbar unter:	A2

	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03760458	
181.	ICTRP. 2018. Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03549689	A1
182.	ICTRP. 2018. A Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to Tenofovir/Alafenamide/Emtricitabine/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685500	A2
183.	ICTRP. 2018. DoRa studie; Abrufbar unter: https://trialregister.nl/trial/6926	A2
184.	ICTRP. 2018. Evaluation of the efficacy and safety of integrase inhibitor in the treatment of acute HIV infection; Abrufbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25116	A2
185.	ICTRP. 2018. BONE: STAR (Switching to TAF Based Anti-Retroviral Therapy) Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03916328	A2
186.	ICTRP. 2018. An open label, single arm study of the safety and efficacy of DTG/3TC in therapy-naÃ¯ve HIV-1 infected adolescents.; Abrufbar unter: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=3818	A5
187.	ICTRP. 2019. Dolutegravir Plus Lamivudine Simplified Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03884673	A5
188.	ICTRP. 2019. A study to see how safe, tolerable & effective Dolutegravir drug is when taken with Tenofovir & Lamivudine inpatients with HIV-1; Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=30103	A2
189.	PharmNet. A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART;	A2
190.	PharmNet. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants;	A2
191.	PharmNet. A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-na‹ve adults;	A1
192.	PharmNet. A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-na‹ve adults;	A1

193.	PharmNet. 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-Na‹ve Adults; Abrufbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714372-1-0-F82242-20181123141017.pdf	A2
194.	PharmNet. 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; Abrufbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714372-1-0-5BB54E-20181126091250.pdf	A2
195.	PharmNet. DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression;	A2
196.	PharmNet. Study on Pharmacokinetics of newly developed Antiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA);	A2
197.	PharmNet. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects; Abrufbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711033-3-0-BCD4A1-20161203182703.pdf	A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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 4-195 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 4-195 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-195 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 204861 (GEMINI-1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Zeigen der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der antiretroviralen Aktivität von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC über 48 Wochen bei HIV-1 infizierten antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie der Phase III; Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Viruslast (≤ 100.000 Kopien/ml, > 100.000 Kopien/ml), CD4 + Zellzahl (≤ 200, > 200 pro mm^3) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings. Der primäre Endpunkt wurde nach 48 Wochen erhoben. Die doppelblinde Phase läuft 96 Wochen, anschließend wird die Studie *open label* bis Woche 148 fortgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1** (01.12.2017): Hinzufügen zusätzlicher Endpunkte wie das Körpergewicht, Entzündungsmarker (IL-6, hs-CRP), Telomerlänge. Letztes bedingt zusätzliche Blutuntersuchungen nach Woche 96 und Woche 144.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1) Vorhandensein des Verständnisses und des Willen zum Einhalten von Protokollanforderungen, -anweisungen und -einschränkungen. 2) Vorhandensein des Willens, die Studie planmäßig zu beenden. 3) Geeignete Patienten, um an einer Studie mit oraler Medikation teilzunehmen (z.B. kein Vorliegen von Medikamentenmissbrauch, akuter bedeutender Organerkrankung, längeren Auslandsaufenthalten). 4) HIV-1 infizierte Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. 5) HIV-1 Viruslast zwischen 1.000 und 100.000 Kopien/ml im Plasma zum Zeitpunkt des Screenings. Dieses Kriterium wurde im November 2016 nachträglich erweitert auf eine Viruslast

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen 1.000 und 500.000 Kopien/ml. 6) Nicht-vorbehandelte Patienten (≤ 10 Tage mit ART vorbehandelt). Patienten, die prophylaktisch (vor oder nach der Exposition) behandelt wurden, dürfen eingeschlossen werden, falls die letzte Dosis mind. ein Jahr Abstand zur HIV-Diagnose hatte oder falls eine dokumentierte Seronegativität zwischen Dosierung und HIV-Diagnose vorlag. 7) Frauen im gebärfähigen Alter müssen jeweils einen negativen Schwangerschaftstest zum Screening und an Tag 1 aufweisen und den protokollgemäßen Kontrazeptionsvorgaben zustimmen. 8) Der Patient bzw. dessen gesetzlicher Vertreter ist imstande, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen inkl. der Bereitschaft, die Vorgaben und Einschränkungen des Studienprotokolls einzuhalten. 9) Patienten in Frankreich mussten entweder Angehöriger oder Leistungsempfänger einer Sozialversicherung sein. **Ausschlusskriterien:** 1) Stillende Frauen, oder solche, die eine Schwangerschaft oder Stillzeit während der Studienlaufzeit planen. 2) Vorliegen von Anzeichen einer aktiven CDC Grad 3 Krankheit. Ausnahmen hierbei sind: kutanes Kaposi's Sarkom ohne notwendiger systemischer Therapie und einer früheren CD4+ Zellzahl von < 200 pro mm^3. 3) Patienten mit schwerwiegender hepatischer Verschlechterung (Klasse C) beurteilt anhand der Child-Pugh Einteilung. 4) Instabile Lebererkrankung (definiert durch Vorliegen von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, ösophageale oder gastrische Varizen oder anhaltender Ikarus), Zirrhose, bekannte Abnormaliäten der Galle (Ausnahmen: Gilbert's Syndrom oder asymptomatische Gallensteine). 5) Vorhandensein einer Hepatitis B Infektion zum Zeitpunkt des Screenings. 6) Erwartete Notwendigkeit jedweder Hepatitis C Therapie während der ersten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		48 Wochen der Studie und Hepatitis C Therapie basierend auf Interferon oder anderen Substanzen, die das Potenzial einer unerwünschten Interaktion mit der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer haben. 7) Unbehandelte Syphilisinfektion; Patienten, die seit mind. 14 Tage ihre Behandlung abgeschlossen hatten, sind für die Studienteilnahme geeignet. 8) Frühere oder aktuelle Allergie bzw. Intoleranz gegenüber der Studienmedikation oder einer ihrer Substanzen oder Substanzklasse. 9) Bestehende Malignität außer kutanes Kaposi's Sarkom, basales Zellkarzinom, entferntes nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom, intraepitheliale Neoplasie des Gebärmutterhalses oder der Geschlechtsorgane; andere Malignitäten mussten durch den Prüfarzt und den Monitor beurteilt werden. 10) Patienten mit erhöhtem Suizidrisiko (nach Einschätzung durch den Prüfarzt). 11) Vorangegangene Impfung gegen HIV-1 innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening. 12) Vorangegangene Behandlung folgender Therapien innerhalb der letzten 28 Tage vor Screening: Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie, jedwede systemische Immunsuppressiva. 13) Vorangegangene Therapie anderer als der erlaubten ART gegen HIV-1 (s. Einschlusskriterium 6) innerhalb der letzten 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 14) Exposition mit einer zu untersuchenden Substanz innerhalb der letzten 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation, welche die fünffache Halbwertszeit der Studienmedikation bzw. die doppelte Dauer des biologischen Effekts der Studienmedikation aufweist. 15) Insbesondere für Patienten aus Frankreich: Exposition mit einer zu untersuchenden Substanz innerhalb der letzten 60 Tage vor Screening, welche die fünffache Halbwertszeit der Studienmedikation bzw. die doppelte Dauer des biologischen Effekts der Studienmedikation aufweist; zeitgleiche Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		16) Anzeichen einer vorhandenen viralen Resistenz bei bedeutenden Mutationen zum Zeitpunkt des Screenings oder in der Vergangenheit. 17) Jedweder verifizierter abnormaler Laborwert von Grad 4. Ein einzelner Test zur Absicherung war während der Screening-Periode erlaubt. 18) Jedweder akuter abnormaler Laborwert bei Screening, welcher gegen die Studienteilnahme spricht (nach Einschätzung des Prüfarztes). 19) ALT ≥ 5×ULN oder ALT ≥ 3×ULN und Bilirubin ≥ 1,5×ULN (mit mind. 35% direktem Bilirubin). 20) Kreatinin *Clearance* < 50 ml/min/1,73m^2 mittels der CKD-EPI Methode.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	87 Zentren in 18 Ländern weltweit: Argentinien, Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, USA, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	DTG + 3TC-Arm: • DTG: 1 × 50 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • 3TC: 1 × 300 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen DTG + TDF/FTC-Arm: • DTG: 1 × 50 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • TDF/FTC: Fixkombination zu 300 mg TDF/200 mg FTC gemäß den jeweiligen Fachinformationen einzunehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	primärer Endpunkt: • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 24, 96 und 144 • Zeit bis zum virologischen Erfolg (Viruslast < 50 Kopien/ml) • Änderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 24, 48, 96 und 144 jeweils gegenüber Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Inzidenz der Krankheitsprogression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS und Tod) • Sicherheit/Verträglichkeit • Laborwerte (Biomarker für Nieren und Knochen, Entzündungswerte) • EQ-5D
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nachträglich hinzugefügte zusätzliche Endpunkte: Körpergewicht, Entzündungsmarker (IL-6, hs-CRP), Telomerlänge. Hinzufügen zweier zusätzlicher Subgruppen: Alter (<50 / ≥50) und Ethnie (weiß / nicht weiß)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei tatsächlichen Anteilen von 87% (DTG + 3TC) bzw. 89% (DTG + TDF/FTC) für den primären Endpunkt, einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 10% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% sind 347 Patienten pro Studienarm nötig, um 90% Power zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zusätzlich zur primären Analyse nach 48 Wochen waren a priori mind. drei weitere Analysen geplant, um die sekundären Ziele zu adressieren. Diese zusätzlichen Analysen sollen jeweils nach 24, 96 und 144 Wochen stattfinden. Weitere Analysen zu späterem Zeitpunkt können ebenfalls durchgeführt werden, sofern es durch Anforderungen der Zulassungsbehörden oder durch Publikationen erforderlich ist. Zudem wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit frühzeitig eine Einschätzung der Daten durch ein unabhängiges *Data Monitoring Committee* abgegeben, nachdem ca. 50% der Patienten den Studienbesuch zu Woche 24 abgeschlossen hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels eines validierten SAS-Programms.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Baseline Viruslast (≤ 100.000 Kopien/ml, > 100.000 Kopien/ml) und Screening CD4+ Zellzahl (≤ 200, > 200 pro mm^3).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax /	Zentrale Randomisierung mittels eines validierten SAS-Programms. Die Zuteilung der jeweiligen Behandlung erfolgte durch ein interaktives Spracherkennungssystem bzw.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	durch ein internetbasiertes System. Jedem Patienten wurden eine eindeutige Patientennummer sowie die Behandlungsnummer zugeteilt. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte und Beurteiler waren verblindet während der doppelblinden Phase bis Woche 96. Im Anschluss daran erfolge die Behandlung *open label*. Lediglich zu Woche 24 wurde ein kleines Team des Sponsors „entblindet“, um Analysen für die Zulassungsbehörde zur Verfügung zu stellen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die unterschiedlichen Tabletten in den beiden Studienarmen (3TC und TDF/FTC) waren optisch nicht voneinander zu unterscheiden, um die Verblindung zu gewährleisten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml: adjustierte Risikodifferenzen (Cochran-Mantel Haenszel); Nichtunterlegenheit gilt als erreicht, falls die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls > -10% ist (nur zu Woche 48). • Zeit bis zum ersten virologischen Erfolg: Hazard Ratio (Cox PH Modelle), Kaplan-Meier Kurven • Änderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse und MMRM. • EQ-5D (Änderung des *Utilitiy Score* sowie des VAS gegenüber Baseline): MMRM (LOCF Datensatz) • Inzidenz der Krankheitsprogression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS und Tod): Deskriptive Darstellungen der Häufigkeiten; Listing. • Laborwerte (Änderung gegenüber Baseline): Kovarianzanalyse und MMRM • Verträglichkeit/Sicherheit: Deskriptive Darstellungen der Häufigkeiten nach MedDRA kodiert.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Folgende Subgruppen wurden analysiert:
Alter
Geschlecht
Ethnie
Viruslast bei Baseline
CD4+ Zellzahl bei Baseline</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle
<table>
<tr><th></th><th>DTG + 3TC</th><th>DTG + TDF/FTC</th></tr>
<tr><td>a)</td><td>n=359</td><td>n=360</td></tr>
<tr><td>b)</td><td>ITT-E/Safety:
n=356</td><td>ITT-E/Safety:
n=358</td></tr>
<tr><td>c)</td><td>ITT-E/Safety
n=356
Per-Protocol
n=345</td><td>ITT-E/Safety
n=358
Per-Protocol
n=346</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studiendauer:
Beginn: 21.07.2016
Letzter Patientenbesuch für Woche 48: 29.03.2018
Datenschluss für Woche 48: 22.05.2018
Studie läuft noch.</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie läuft noch planmäßig.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

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

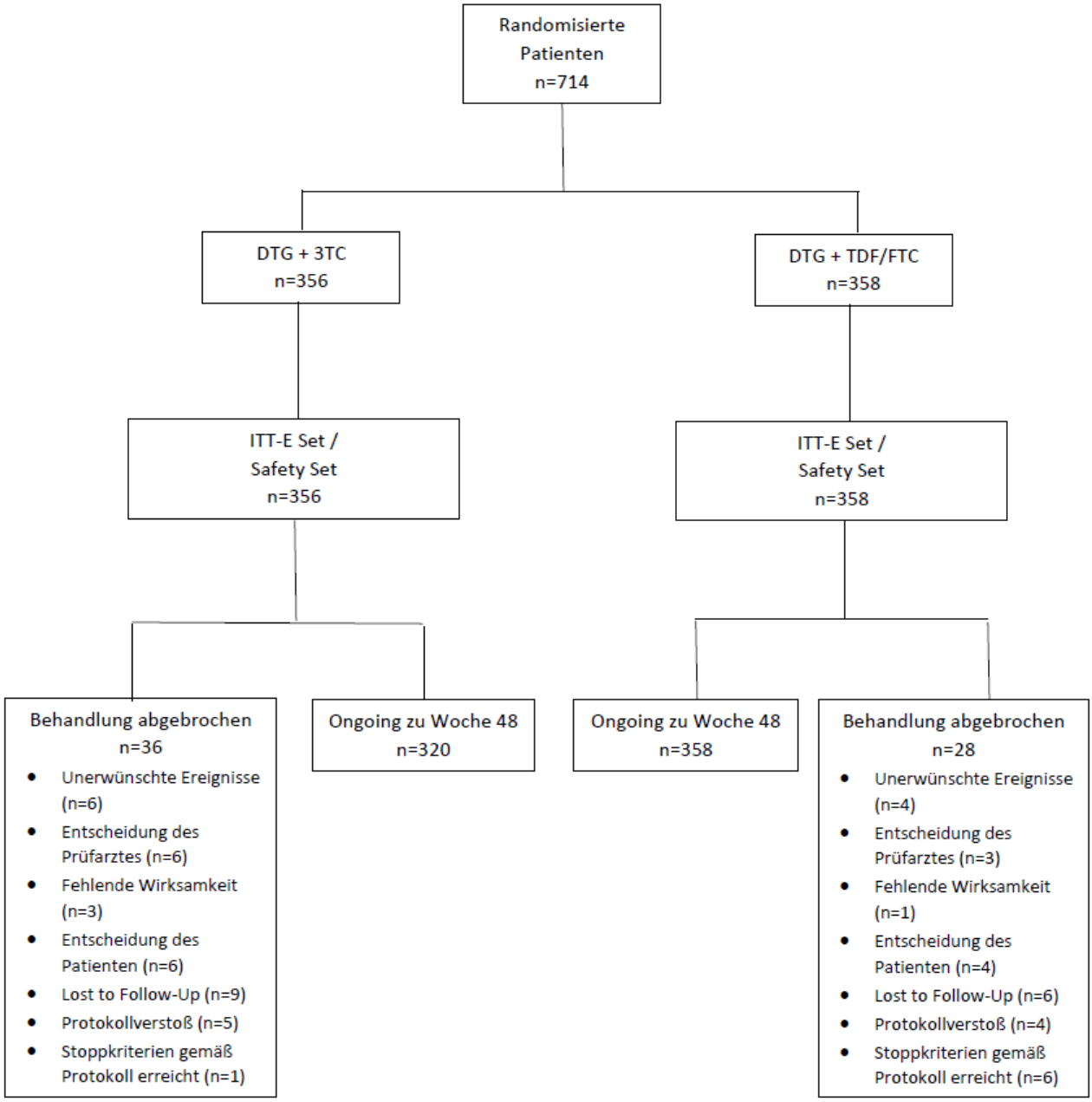


Abbildung 50: Flowchart für die Studie 204861 (GEMINI-1)

Tabelle 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205543 (GEMINI-2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Zeigen der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der antiretroviralen Aktivität von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC über 48 Wochen bei HIV-1 infizierten antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie der Phase III; Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Viruslast (≤ 100.000 Kopien/ml, > 100.000 Kopien/ml), CD4 + Zellzahl (≤ 200, > 200 pro mm^3) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings. Der primäre Endpunkt wurde nach 48 Wochen erhoben. Die doppelblinde Phase läuft 96 Wochen, anschließend wird die Studie *open label* bis Woche 148 fortgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1** (29.11.2017): Hinzufügen zusätzlicher Endpunkte wie das Körpergewicht, Entzündungsmarker (IL-6, hs-CRP), Telomerlänge. Letztes bedingt zusätzliche Blutuntersuchungen nach Woche 96 und Woche 144.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1) Vorhandensein des Verständnisses und des Willen zum Einhalten von Protokollanforderungen, -anweisungen und -einschränkungen. 2) Vorhandensein des Willens, die Studie planmäßig zu beenden. 3) Geeignete Patienten, um an einer Studie mit oraler Medikation teilzunehmen (z.B. kein Vorliegen von Medikamentenmissbrauch, akuter bedeutender Organerkrankung, längeren Auslandsaufenthalten). 4) HIV-1 infizierte Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. 5) HIV-1 Viruslast zwischen 1.000 und 100.000 Kopien/ml im Plasma zum Zeitpunkt des Screenings. Dieses Kriterium wurde im November 2016 nachträglich erweitert auf eine Viruslast

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwischen 1.000 und 500.000 Kopien/ml. 6) Nicht-vorbehandelte Patienten (≤ 10 Tage mit ART vorbehandelt). Patienten, die prophylaktisch (vor oder nach der Exposition) behandelt wurden, dürfen eingeschlossen werden, falls die letzte Dosis mind. ein Jahr Abstand zur HIV-Diagnose hatte oder falls eine dokumentierte Seronegativität zwischen Dosierung und HIV-Diagnose vorlag. 7) Frauen im gebärfähigen Alter müssen jeweils einen negativen Schwangerschaftstest zum Screening und an Tag 1 aufweisen und den protokollgemäßen Kontrazeptionsvorgaben zustimmen. 8) Der Patient bzw. dessen gesetzlicher Vertreter ist imstande, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen inkl. der Bereitschaft, die Vorgaben und Einschränkungen des Studienprotokolls einzuhalten. 9) Patienten in Frankreich mussten entweder Angehöriger oder Leistungsempfänger einer Sozialversicherung sein. **Ausschlusskriterien:** 1) Stillende Frauen, oder solche, die eine Schwangerschaft oder Stillzeit während der Studienlaufzeit planen. 2) Vorliegen von Anzeichen einer aktiven CDC Grad 3 Krankheit. Ausnahmen hierbei sind: kutanes Kaposi's Sarkom ohne notwendiger systemischer Therapie und einer früheren CD4+ Zellzahl von < 200 pro mm^3. 3) Patienten mit schwerwiegender hepatischer Verschlechterung (Klasse C) beurteilt anhand der Child-Pugh Einteilung. 4) Instabile Lebererkrankung (definiert durch Vorliegen von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, ösophageale oder gastrische Varizen oder anhaltender Ikarus), Zirrhose, bekannte Abnormaliäten der Galle (Ausnahmen: Gilbert's Syndrom oder asymptomatische Gallensteine). 5) Vorhandensein einer Hepatitis B Infektion zum Zeitpunkt des Screenings. 6) Erwartete Notwendigkeit jedweder Hepatitis C Therapie während der ersten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		48 Wochen der Studie und Hepatitis C Therapie basierend auf Interferon oder anderen Substanzen, die das Potenzial einer unerwünschten Interaktion mit der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer haben. 7) Unbehandelte Syphilisinfektion; Patienten, die seit mind. 14 Tage ihre Behandlung abgeschlossen hatten, sind für die Studienteilnahme geeignet. 8) Frühere oder aktuelle Allergie bzw. Intoleranz gegenüber der Studienmedikation oder einer ihrer Substanzen oder Substanzklasse. 9) Bestehende Malignität außer kutanes Kaposi's Sarkom, basales Zellkarzinom, entferntes nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom, intraepitheliale Neoplasie des Gebärmutterhalses oder der Geschlechtsorgane; andere Malignitäten mussten durch den Prüfarzt und den Monitor beurteilt werden. 10) Patienten mit erhöhtem Suizidrisiko (nach Einschätzung durch den Prüfarzt). 11) Vorangegangene Impfung gegen HIV-1 innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening. 12) Vorangegangene Behandlung folgender Therapien innerhalb der letzten 28 Tage vor Screening: Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie, jedwede systemische Immunsuppressiva. 13) Vorangegangene Therapie anderer als der erlaubten ART gegen HIV-1 (s. Einschlusskriterium 6) innerhalb der letzten 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 14) Exposition mit einer zu untersuchenden Substanz innerhalb der letzten 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation, welche die fünffache Halbwertszeit der Studienmedikation bzw. die doppelte Dauer des biologischen Effekts der Studienmedikation aufweist. 15) Insbesondere für Patienten aus Frankreich: Exposition mit einer zu untersuchenden Substanz innerhalb der letzten 60 Tage vor Screening, welche die fünffache Halbwertszeit der Studienmedikation bzw. die doppelte Dauer des biologischen Effekts der Studienmedikation aufweist; zeitgleiche Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		16) Anzeichen einer vorhandenen viralen Resistenz bei bedeutenden Mutationen zum Zeitpunkt des Screenings oder in der Vergangenheit. 17) Jedweder verifizierter abnormaler Laborwert von Grad 4. Ein einzelner Test zur Absicherung war während der Screening-Periode erlaubt. 18) Jedweder akuter abnormaler Laborwert bei Screening, welcher gegen die Studienteilnahme spricht (nach Einschätzung des Prüfarztes). 19) ALT ≥ 5×ULN oder ALT ≥ 3×ULN und Bilirubin ≥ 1,5×ULN (mit mind. 35% direktem Bilirubin). 1) Kreatinin *Clearance* < 50 ml/min/1,73m^2 mittels der CKD-EPI Methode.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	104 Zentren in 18 Ländern weltweit: Argentinien, Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Schweiz, Taiwan, USA, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	DTG + 3TC-Arm: • DTG: 1 × 50 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • 3TC: 1 × 300 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen DTG + TDF/FTC-Arm: • DTG: 1 × 50 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • TDF/FTC: Fixkombination zu 300 mg TDF/200 mg FTC gemäß den jeweiligen Fachinformationen einzunehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	primärer Endpunkt: • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 24, 96 und 144 • Zeit bis zum virologischen Erfolg (Viruslast < 50 Kopien/ml) • Änderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 24, 48, 96 und 144 jeweils gegenüber Baseline • Inzidenz der Krankheitsprogression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS und Tod)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sicherheit/Verträglichkeit • Laborwerte (Biomarker für Nieren und Knochen, Entzündungswerte) • EQ-5D
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nachträglich hinzugefügte zusätzliche Endpunkte: Körpergewicht, Entzündungsmarker (IL-6, hs-CRP), Telomerlänge. Hinzufügen zweier zusätzlicher Subgruppen: Alter (<50 / ≥50) und Ethnie (weiß / nicht weiß)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei tatsächlichen Anteilen von 87% (DTG + 3TC) bzw. 89% (DTG + TDF/FTC) für den primären Endpunkt, einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 10% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% sind 347 Patienten pro Studienarm nötig, um 90% Power zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zusätzlich zur primären Analyse nach 48 Wochen waren a priori mind. drei weitere Analysen geplant, um die sekundären Ziele zu adressieren. Diese zusätzlichen Analysen sollen jeweils nach 24, 96 und 144 Wochen stattfinden. Weitere Analysen zu späterem Zeitpunkt können ebenfalls durchgeführt werden, sofern es durch Anforderungen der Zulassungsbehörden oder durch Publikationen erforderlich ist. Zudem wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit frühzeitig eine Einschätzung der Daten durch ein unabhängiges *Data Monitoring Committee* abgegeben, nachdem ca. 50% der Patienten den Studienbesuch zu Woche 24 abgeschlossen hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels eines validierten SAS-Programms.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Baseline Viruslast (≤ 100.000 Kopien/ml, > 100.000 Kopien/ml) und Screening CD4+ Zellzahl (≤ 200, > 200 pro mm^3).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung mittels eines validierten SAS-Programms. Die Zuteilung der jeweiligen Behandlung erfolgte durch ein interaktives Spracherkennungssystem bzw. durch ein internetbasiertes System. Jedem Patienten wurden eine eindeutige Patientennummer sowie die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsnummer zugeteilt. Die Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte und Beurteiler waren verblindet während der doppelblinden Phase bis Woche 96. Im Anschluss daran erfolge die Behandlung *open label*. Lediglich zu Woche 24 wurde ein kleines Team des Sponsors „entblindet“, um Analysen für die Zulassungsbehörde zur Verfügung zu stellen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die unterschiedlichen Tabletten in den beiden Studienarmen (3TC und TDF/FTC) waren optisch nicht voneinander zu unterscheiden, um die Verblindung zu gewährleisten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml: adjustierte Risikodifferenzen (Cochran-Mantel Haenszel); Nichtunterlegenheit gilt als erreicht, falls die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls > -10% ist (nur zu Woche 48). • Zeit bis zum ersten virologischen Erfolg: Hazard Ratio (Cox PH Modelle), Kaplan-Meier Kurven • Änderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse und MMRM. • EQ-5D (Änderung des *Utilitiy Score* sowie des VAS gegenüber Baseline): MMRM (LOCF Datensatz) • Inzidenz der Krankheitsprogression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS und Tod): Deskriptive Darstellungen der Häufigkeiten; Listing. • Laborwerte (Änderung gegenüber Baseline): Kovarianzanalyse und MMRM • Verträglichkeit/Sicherheit: Deskriptive Darstellungen der Häufigkeiten nach MedDRA kodiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen wurden analysiert: • Alter

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>• Geschlecht
• Ethnie
• Viruslast bei Baseline
• CD4+ Zellzahl bei Baseline</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle
<table>
<tr><th></th><th>DTG + 3TC</th><th>DTG + TDF/FTC</th></tr>
<tr><td>a)</td><td>n=360</td><td>n=362</td></tr>
<tr><td>b)</td><td>ITT-E/Safety:
n=360</td><td>ITT-E/Safety:
n=359</td></tr>
<tr><td>c)</td><td>ITT-E/Safety
n=360
Per-Protocol
n=349</td><td>ITT-E/Safety
n=359
Per-Protocol
n=347</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studiendauer:
Beginn: 18.07.2016
Letzter Patientenbesuch für Woche 48: 04.04.2018
Datenschluss für Woche 48: 22.05.2018
Studie läuft noch.</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie läuft noch planmäßig.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

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

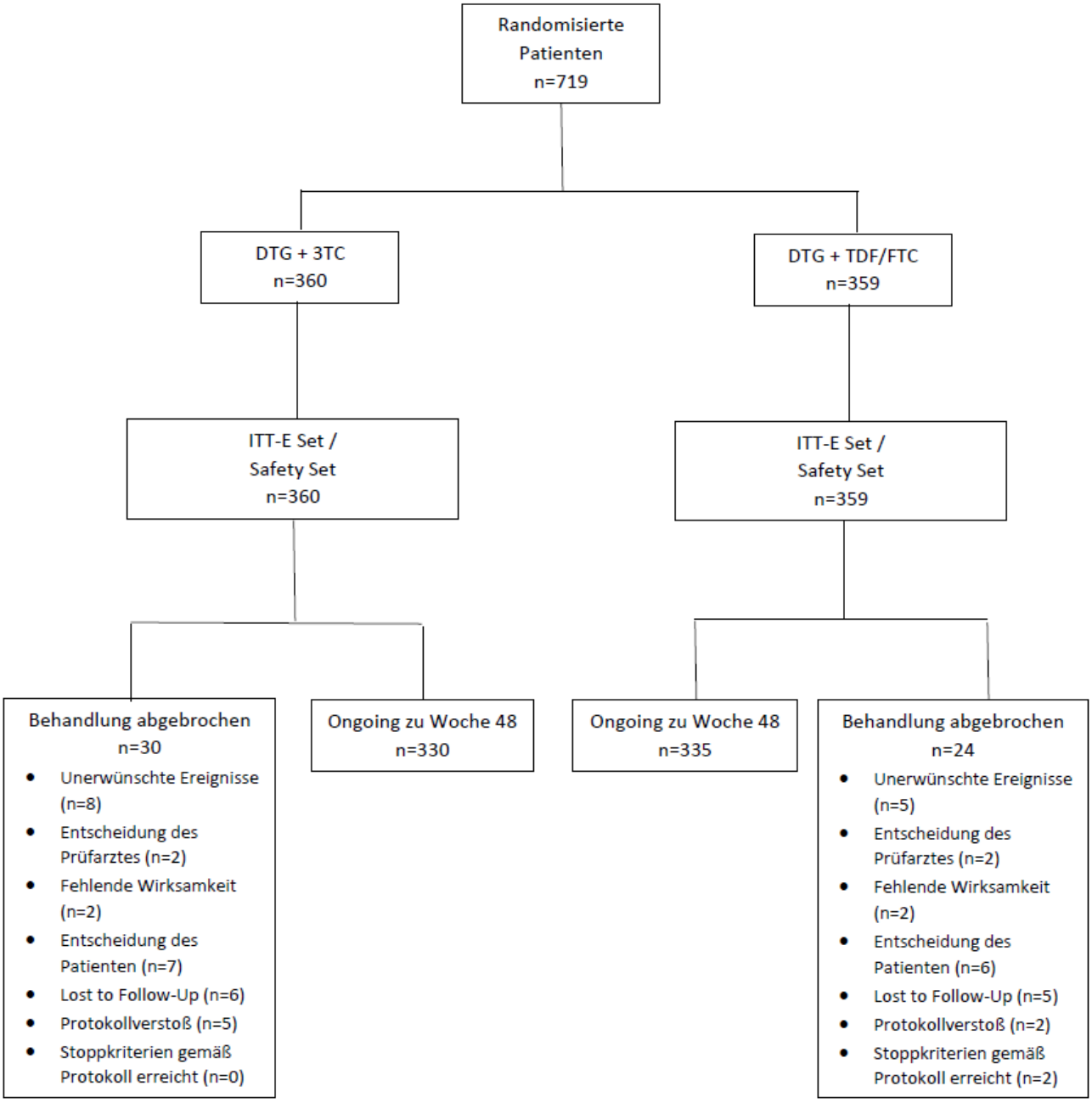


Abbildung 51: Flowchart für die Studie 205543 (GEMINI-2)

Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASPIRE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Zeigen der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der antiretroviralen Aktivität von DTG + 3TC im Vergleich zu Fortführen der bestehenden ART über 48 Wochen bei HIV-1 infizierten antiretroviral vorbehandelten Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie; Randomisierung im Verhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1) Vorliegende HIV-1 Infektion 2) Viruslast-Werte < 50 Kopien/ml für alle vorgenommenen Messungen während 48 Wochen vor Studienbeginn, während der Patient mit einer von der DHHS (*Department of Health and Human Services*) empfohlenen bzw. einer alternativen ART mit drei aktiven Substanzen behandelt wird (Mind. zwei Messungen waren hierbei notwendig). 3) Kein vorangegangenes virologisches Versagen nach 12 Monaten Behandlung der initiierten ART. Ein einzelner Messwert > 50 Kopien/ml (und < 400 Kopien/ml) war erlaubt, sofern dieser nicht innerhalb der 48 Wochen vor Studienbeginn gemessen wurde. 4) Viruslast < 20 Kopien/ml zum Zeitpunkt des Screenings. 5) CD4+ Zellzahl > 200 6) Keine dokumentierten, vorliegenden Mutationen des Protease oder des Reverse Transkriptase Gens. 7) Keine bekannten Resistenzen gegenüber Integrase-Inhibitoren. 8) Folgende Laborwerte während der 45 Tage vor Studienbeginn: neutrophile Granulozyten > 750, Hämoglobin > 10 g/dL, Thrombozyten > 50.000, Kreatinin Clearance > 50 ml/min. 9) Negativer Schwangerschaftstest

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10) Männer oder Frauen ab 18 Jahren 11) Möglichkeit, die bestehende Therapie fortzuführen. 12) Keine Hepatitis B Infektion. **Ausschlusskriterien:** 1) Schwerwiegende Erkrankung bzw. AIDS-bezogene Komplikation innerhalb von 21 Tagen vom Screening Zeitpunkt, welche eine systemische Therapie bzw. eine Hospitalisierung notwendig gemacht hat. 2) Behandlung mit Immunmudulatoren während 30 Tage vor Studienbeginn. 3) Impfung innerhalb von 7 Tagen. 4) Aktuelle Behandlung gegen Hepatitis C oder absehbare Behandlung während der Studienlaufzeit. 5) Instabile Lebererkrankung oder schwere hepatische Verschlechterung. 6) Bekannte Allergie gegenüber DTG oder Lamivudin. 7) Vorliegender Drogen- oder Alkoholkonsum bzw. –Abhängigkeit, welche die Studienadhärenz gefährdet. 8) ALT > 5 × UNL oder ALT > 3 × ULN und Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN (mit 35% direktem Bilirubin)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	multizentrische Studie in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	DTG + 3TC-Arm: • DTG: 1 × 50 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • 3TC: 1 × 300 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen Vergleichsarm: • Weiterführen der bestehenden ART (eine vom DHHS empfohlene bzw. alternative ART aus drei Substanzen)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	primärer Endpunkt: • Virologisches Versagen: Anteil der Patienten mit einer Viruslast > 50 Kopien/ml zu Woche 48 sekundäre Endpunkte: • CD4+ Zellzahl nach 48 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kategorien der Viruslast zu Woche 48 (> 20, > 50, > 200 Kopien/ml) • Klinische und Labor-Unverträglichkeiten von mind. Grad 3 zu Woche 48 • Änderung des Nachweises von HIV-1 zu Woche 48 mittels eines *Single-Copy-Assay* • Resistenzen zu Woche 48 • Adhärenz
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei erwarteten Anteilen von 5% in beiden Studienarmen für das virologische Versagen, einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 12% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 5% sind 41 Patienten pro Studienarm nötig, um 80% Power zu erreichen. Insgesamt wird von einer Fallzahl von 45 Patienten pro Studienarm ausgegangen, um 10% Lost to Follow-Up zu berücksichtigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	nicht bekannt
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?	nicht bekannt
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?	Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. weder die Patienten noch die Behandler waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>12</td><td>Statistische Methoden</td><td></td></tr>
<tr><td>12a</td><td>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</td><td>• Virologisches Versagen: definiert als virologisches Versagen, Lost to Follow-Up oder Abbruch/Änderung der Therapie; Miettinen-Nurminen Konfidenzintervall, um die Nicht-Unterlegenheit zu zeigen. Zusätzlich: Patienten mit ausschließlich virologischem Versagen; Snapshot-Analyse.
• CD4+ Zellzahl: Wilcoxon Rangsummentest für die Änderungen gegenüber Baseline.
• Deskriptive Statistiken für die meisten übrigen Endpunkte</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>nicht bekannt</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle
<table>
<tr><td></td><td>DTG + 3TC</td><td>Vergleichsarm</td></tr>
<tr><td>a)</td><td>n=45</td><td>n=45</td></tr>
<tr><td>b)</td><td>n=44</td><td>n=45</td></tr>
<tr><td>c)</td><td>n=44</td><td>n=45</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studienbeginn: Dezember 2014
Letzter Patientenbesuch: September 2017</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie wurde planmäßig beendet.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

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

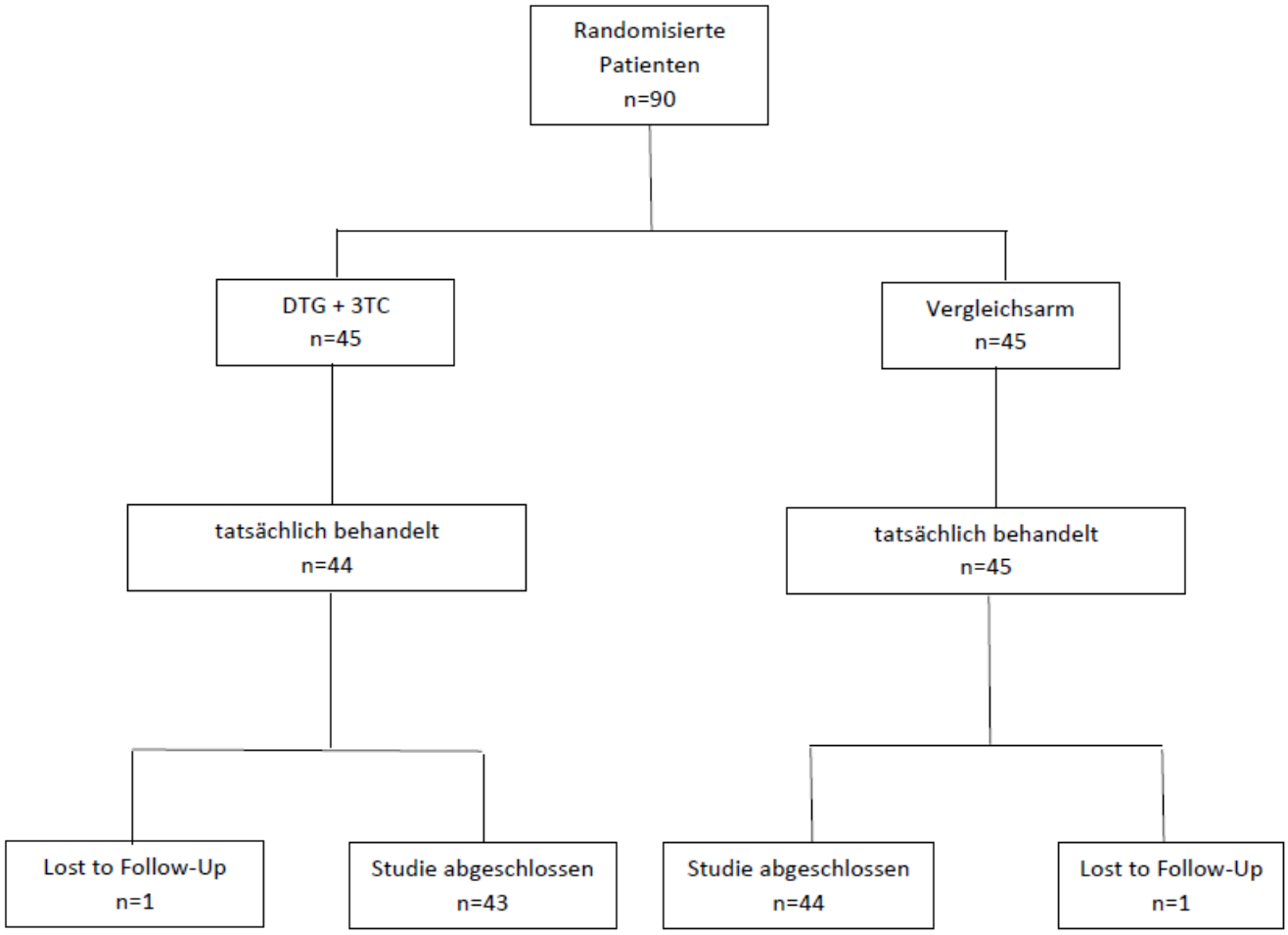


Abbildung 52: Flowchart für die Studie ASPIRE

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 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GEMINI-1

Studie: GEMINI-1 (204861)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie GEMINI-1	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines zuvor generierten zufälligen Randomisierungscodes. Die Studie war verblindet, d.h. sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient hatten keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. Des Weiteren existieren keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie keine sonstigen Aspekte, die für ein zusätzliches hohes Verzerrungspotenzial ursächlich wären.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48**
- **Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48**
- **Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte wurden jeweils verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studie war verblindet, d.h. der Patient als der Erheber des Endpunkts hatte keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf

ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Mortalität bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Nieren und der Harnwege bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studie war verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten.

Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GEMINI-2

Studie: GEMINI-2 (205543)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie GEMINI-2	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines zuvor generierten zufälligen Randomisierungscodes. Die Studie war verblindet, d.h. sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient hatten keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. Des Weiteren existieren keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie keine sonstigen Aspekte, die für ein zusätzliches hohes Verzerrungspotenzial ursächlich wären.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48**
- **Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48**
- **Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BSAP) gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte wurden jeweils verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studie war verblindet, d.h. der Patient als der Erheber des Endpunkts hatte keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf

ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Mortalität bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Nieren und der Harnwege bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Studie war verblindet, d.h. die Erheber des Endpunkts sowie die Patienten hatten keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten.

Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASPIRE

Studie: ASPIRE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Vollpublikation der ASPIRE (7)	A
Registereintrag der Studie ASPIRE (NCT02831764)	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines zuvor generierten zufälligen Randomisierungscodes. Die Studie war nicht verblindet. Des Weiteren existieren keine Hinweise auf

eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie keine sonstigen Aspekte, die für ein zusätzliches hohes Verzerrungspotenzial ursächlich wären. Das offene Studiendesign der ASPIRE allein führt nicht dazu, dass die Studie generell als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden sollte.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48**
- **Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet in einem Zentrallabor analysiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte wurden jeweils verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch

keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Mortalität bis Woche 48**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48**
- **Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Im Rahmen der ASPIRE wurde der Endpunkt vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt (der schwereren Ereignisse) keine Auswirkungen auf ein mögliches Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde jeweils nach den anerkannten Standards

umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Im Rahmen der ASPIRE wurde der Endpunkt vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt (der schwereren Ereignisse) keine Auswirkungen auf ein mögliches Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde jeweils nach den anerkannten Standards

umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, da aus den vorliegenden Ergebnissen nicht abgeleitet werden kann, ob unter den Ereigniszahlen Mehrfachnennungen pro Patient enthalten sind.

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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung: