

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir (Tivicay®)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 4 A

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung
von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus
(HIV)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.02.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	32
Abkürzungsverzeichnis	41
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	44
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	45
4.2 Methodik	62
4.2.1 Fragestellung	62
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	65
4.2.3 Informationsbeschaffung	70
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	70
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	71
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	72
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	73
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	73
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	75
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	75
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	75
4.2.5.3 Meta-Analysen	80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	82
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	83
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ...	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	93
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	95
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	100
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	107
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	108
4.3.1.3.1 Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – RCT	111
4.3.1.3.2 Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ – RCT	122
4.3.1.3.3 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ – RCT	130
4.3.1.3.4 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ – RCT	137

4.3.1.3.5	Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ – RCT	143
4.3.1.3.6	Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ – RCT	151
4.3.1.3.7	Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ – RCT..	157
4.3.1.3.8	Endpunkt „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ – RCT	162
4.3.1.3.9	Endpunkt „Mortalität bis Woche 48“ – RCT	167
4.3.1.3.10	Endpunkt „Mortalität bis Woche 96“ – RCT	170
4.3.1.3.11	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – RCT	174
4.3.1.3.12	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ – RCT	179
4.3.1.3.13	Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ – RCT	183
4.3.1.3.14	Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ – RCT	189
4.3.1.3.15	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – RCT	194
4.3.1.3.16	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ – RCT	199
4.3.1.3.17	Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – RCT	203
4.3.1.3.18	Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ – RCT	208
4.3.1.3.19	Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – RCT	212
4.3.1.3.20	Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ – RCT	216
4.3.1.3.21	Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ – RCT	219
4.3.1.3.22	Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 96“ – RCT	224
4.3.1.3.23	Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – RCT	229
4.3.1.3.24	Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ – RCT	234
4.3.1.3.25	Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ – RCT	238
4.3.1.3.26	Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 96“ – RCT	241
4.3.1.3.27	Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – RCT	244
4.3.1.3.28	Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 96“ – RCT	248
4.3.1.3.29	Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48“ – RCT	251
4.3.1.3.30	Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 96“ – RCT	256
4.3.1.3.31	Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – RCT	260
4.3.1.3.32	Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ – RCT	265
4.3.1.3.33	Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – RCT	269
4.3.1.3.34	Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ – RCT	274
4.3.1.3.35	Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – RCT	278
4.3.1.3.36	Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ – RCT	283
4.3.1.3.37	Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – RCT	287
4.3.1.3.38	Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ – RCT	292
4.3.1.3.39	Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ – RCT	296
4.3.1.3.40	Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 96“ – RCT	301

4.3.1.3.41	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – RCT	305
4.3.1.3.42	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ – RCT	311
4.3.1.3.43	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – RCT	320
4.3.1.3.44	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ – RCT	333
4.3.1.3.45	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ – RCT ..	342
4.3.1.3.46	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ – RCT ..	346
4.3.1.3.47	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – RCT	350
4.3.1.3.48	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ – RCT	357
4.3.1.3.49	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – RCT	364
4.3.1.3.50	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ – RCT	373
4.3.1.3.51	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – RCT	382
4.3.1.3.52	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ – RCT	386
4.3.1.3.53	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ – RCT	390
4.3.1.3.54	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 96“ – RCT	397
4.3.1.3.55	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – RCT	401
4.3.1.3.56	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ – RCT	405
4.3.1.3.57	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ – RCT	409
4.3.1.3.58	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 96“ – RCT	413
4.3.1.3.59	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – RCT	417
4.3.1.3.60	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 96“ – RCT	421
4.3.1.3.61	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48“ – RCT	425
4.3.1.3.62	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 96“ – RCT	432
4.3.1.3.63	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – RCT	439
4.3.1.3.64	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ – RCT	449

4.3.1.3.65	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – RCT.....	456
4.3.1.3.66	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ – RCT.....	463
4.3.1.3.67	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – RCT	470
4.3.1.3.68	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ – RCT	474
4.3.1.3.69	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – RCT	482
4.3.1.3.70	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ – RCT	486
4.3.1.3.71	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ – RCT	490
4.3.1.3.72	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 96“ – RCT	501
4.3.1.3.73	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	508
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	512
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ...	512
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	512
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	512
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	513
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	513
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	515
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	516
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	516
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..	516
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	517
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	517
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	518
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	519
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	519
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	525
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen – weitere Untersuchungen	525
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	531
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	532
4.3.2.3.3.1	Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – weitere Untersuchungen	532
4.3.2.3.3.2	Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	538
4.3.2.3.3.3	Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	544

4.3.2.3.3.4	Endpunkt „Mortalität bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	550
4.3.2.3.3.5	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	553
4.3.2.3.3.6	Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	556
4.3.2.3.3.7	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – weitere Untersuchungen.....	560
4.3.2.3.3.8	Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	563
4.3.2.3.3.9	Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	566
4.3.2.3.3.10	Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	568
4.3.2.3.3.11	Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	571
4.3.2.3.3.12	Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	574
4.3.2.3.3.13	Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	577
4.3.2.3.3.14	Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	580
4.3.2.3.3.15	Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	583
4.3.2.3.3.16	Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	586
4.3.2.3.3.17	Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	589
4.3.2.3.3.18	Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	592
4.3.2.3.3.19	Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	595
4.3.2.3.3.20	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	598
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	598
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens...	601
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	601
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	602
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	619
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	619
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	619
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	619
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	620
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	620
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	622

4.7 Referenzliste.....	624
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	631
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	635
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	637
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	639
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	672
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	764
Anhang 4-G : Liste der Relativen Risiken und der absoluten Risikoreduktionen als Effektschätzer für dichotome Endpunkte	809
Anhang 4-H : Studienergebnisse von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und anderen Vergleichstherapien als der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie	813

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie	45
Tabelle 4-2: Übersicht der Studien, die als Datenquellen im Dossier verwendet werden .	48
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT	49
Tabelle 4-4: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten	52
Tabelle 4-5: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern.....	55
Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	61
Tabelle 4-7: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie	63
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT.....	65
Tabelle 4-9: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen.....	68
Tabelle 4-11: Zweckmäßige Vergleichstherapie lt. G-BA Festlegung für die Ziel- Subpopulation der Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern.....	69
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	92
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [(ITT-E Population (SPRING-1 und SINGLE) bzw. mITT-E Population (SAILING)].....	105
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“	113

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-24: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“	123
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-28: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“	131
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“	138
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“	144
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“	152
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“.	157
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Utility Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Thermometer Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 96 (Utility und Thermometer Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“	162
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Bother Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Count)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 96 (Symptom Bother Score und Symptom Count)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 48“	167
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 96“	170
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-57: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“	174
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-61: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“	179
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180

Tabelle 4-65: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“	184
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-69: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“	189
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-73: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“	194
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-77: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“	199
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-81: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201

Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“.....	203
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-85: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“.....	208
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-89: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-90: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“	212
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Tabelle 4-93: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“	216
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-96: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 48“	219
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-99: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 96“	224
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226

Tabelle 4-103: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“	229
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-107: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“	234
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-111: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-112: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 48“.....	238
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-115: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 96“.....	241
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-118: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 48“.....	244
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-121: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 96“.....	248
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-124: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 48“	251
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-127: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-128: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 96“	256
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Tabelle 4-130: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-131: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-132: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“	260
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-135: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Tabelle 4-136: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“	265
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-138: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-139: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-140: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“	269
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	269
Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-143: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Tabelle 4-144: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“	274
Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-147: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-148: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ ...	278
Tabelle 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278
Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	279
Tabelle 4-151: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	281
Tabelle 4-152: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ ...	283
Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Tabelle 4-155: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	285
Tabelle 4-156: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“	287
Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-159: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	290
Tabelle 4-160: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“	292
Tabelle 4-161: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Tabelle 4-163: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-164: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 48“	296
Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297

Tabelle 4-167: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-168: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 96“	301
Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	301
Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	302
Tabelle 4-171: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	307
Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	308
Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	309
Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	310
Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	311
Tabelle 4-177: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	312
Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	313
Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	314
Tabelle 4-180: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität	315
Tabelle 4-181: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast.....	315
Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	320
Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	322
Tabelle 4-184: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	323
Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	324

Tabelle 4-186: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter.....	325
Tabelle 4-187: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	325
Tabelle 4-188: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität	326
Tabelle 4-189: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	333
Tabelle 4-190: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	334
Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	335
Tabelle 4-192: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	336
Tabelle 4-193: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter.....	337
Tabelle 4-194: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	337
Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter ...	342
Tabelle 4-196: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	343
Tabelle 4-197: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	344
Tabelle 4-198: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	345
Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter ...	346
Tabelle 4-200: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	347
Tabelle 4-201: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	348

Tabelle 4-202: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	349
Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	350
Tabelle 4-204: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	351
Tabelle 4-205: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	352
Tabelle 4-206: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	353
Tabelle 4-207: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität.....	354
Tabelle 4-208: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	357
Tabelle 4-209: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	358
Tabelle 4-210: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	359
Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	360
Tabelle 4-212: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität.....	361
Tabelle 4-213: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	364
Tabelle 4-214: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	365
Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	366
Tabelle 4-216: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	367

Tabelle 4-217: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	368
Tabelle 4-218: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität	368
Tabelle 4-219: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	373
Tabelle 4-220: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	374
Tabelle 4-221: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	375
Tabelle 4-222: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	376
Tabelle 4-223: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	377
Tabelle 4-224: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität	377
Tabelle 4-225: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	382
Tabelle 4-226: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	383
Tabelle 4-227: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	384
Tabelle 4-228: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast...385	
Tabelle 4-229: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	386
Tabelle 4-230: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	387
Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	388
Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast...389	
Tabelle 4-233: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	390
Tabelle 4-234: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	391
Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	392

Tabelle 4-236: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	393
Tabelle 4-237: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter	394
Tabelle 4-238: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	397
Tabelle 4-239: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	398
Tabelle 4-240: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	399
Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	400
Tabelle 4-242: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	401
Tabelle 4-243: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	402
Tabelle 4-244: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	403
Tabelle 4-245: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	404
Tabelle 4-246: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	405
Tabelle 4-247: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	406
Tabelle 4-248: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	407
Tabelle 4-249: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	408
Tabelle 4-250: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	409
Tabelle 4-251: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	410
Tabelle 4-252: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	411
Tabelle 4-253: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	412
Tabelle 4-254: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	413
Tabelle 4-255: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	414

Tabelle 4-256: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	415
Tabelle 4-257: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	416
Tabelle 4-258: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	417
Tabelle 4-259: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	418
Tabelle 4-260: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	419
Tabelle 4-261: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	420
Tabelle 4-262: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	421
Tabelle 4-263: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	422
Tabelle 4-264: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	423
Tabelle 4-265: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	424
Tabelle 4-266: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	425
Tabelle 4-267: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	426
Tabelle 4-268: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	427
Tabelle 4-269: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	428
Tabelle 4-270: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	429
Tabelle 4-271: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	432
Tabelle 4-272: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	433
Tabelle 4-273: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	434
Tabelle 4-274: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	435

Tabelle 4-275: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	436
Tabelle 4-276: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	439
Tabelle 4-277: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	441
Tabelle 4-278: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	442
Tabelle 4-279: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	443
Tabelle 4-280: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter.....	444
Tabelle 4-281: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	444
Tabelle 4-282: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	449
Tabelle 4-283: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	450
Tabelle 4-284: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	451
Tabelle 4-285: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	452
Tabelle 4-286: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter.....	453
Tabelle 4-287: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	456
Tabelle 4-288: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht.....	457
Tabelle 4-289: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	458
Tabelle 4-290: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	459

Tabelle 4-291: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	460
Tabelle 4-292: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	463
Tabelle 4-293: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht.....	464
Tabelle 4-294: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	465
Tabelle 4-295: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	466
Tabelle 4-296: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	467
Tabelle 4-297: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	470
Tabelle 4-298: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	471
Tabelle 4-299: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	472
Tabelle 4-300: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	473
Tabelle 4-301: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	474
Tabelle 4-302: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	475
Tabelle 4-303: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	476
Tabelle 4-304: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	477
Tabelle 4-305: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter.....	478
Tabelle 4-306: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast.....	478
Tabelle 4-307: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	482

Tabelle 4-308: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	483
Tabelle 4-309: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	484
Tabelle 4-310: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	485
Tabelle 4-311: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	486
Tabelle 4-312: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	487
Tabelle 4-313: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	488
Tabelle 4-314: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	489
Tabelle 4-315: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	490
Tabelle 4-316: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	491
Tabelle 4-317: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	492
Tabelle 4-318: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	493
Tabelle 4-319: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter	494
Tabelle 4-320: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität	494
Tabelle 4-321: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast	495
Tabelle 4-322: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	501
Tabelle 4-323: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	502
Tabelle 4-324: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	503
Tabelle 4-325: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	504
Tabelle 4-326: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter	505
Tabelle 4-327: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene	509

Tabelle 4-328: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	513
Tabelle 4-329: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	513
Tabelle 4-330: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	514
Tabelle 4-331: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	514
Tabelle 4-332: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	515
Tabelle 4-333: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	517
Tabelle 4-334: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	517
Tabelle 4-335: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	518
Tabelle 4-336: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	520
Tabelle 4-337: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	521
Tabelle 4-338: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	523
Tabelle 4-339: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	524
Tabelle 4-340: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	526
Tabelle 4-341: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	529
Tabelle 4-342: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (ITT-E Population).....	530
Tabelle 4-343: Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	533
Tabelle 4-344: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	536
Tabelle 4-345: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	537
Tabelle 4-346: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen	539
Tabelle 4-347: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	542
Tabelle 4-348: Meta-Analyse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	543
Tabelle 4-349: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	545

Tabelle 4-350: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	548
Tabelle 4-351: Meta-Analyse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	549
Tabelle 4-352: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	550
Tabelle 4-353: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen	551
Tabelle 4-354: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	551
Tabelle 4-355: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	553
Tabelle 4-356: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	554
Tabelle 4-357: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	555
Tabelle 4-358: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen	556
Tabelle 4-359: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	558
Tabelle 4-360: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	558
Tabelle 4-361: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ - weitere Untersuchungen	560
Tabelle 4-362: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ - weitere Untersuchungen	561
Tabelle 4-363: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – weitere Untersuchungen	561
Tabelle 4-364: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	563
Tabelle 4-365: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	564
Tabelle 4-366: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	564
Tabelle 4-367: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	566
Tabelle 4-368: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	567
Tabelle 4-369: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	568
Tabelle 4-370: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	569

Tabelle 4-371: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	569
Tabelle 4-372: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	571
Tabelle 4-373: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	572
Tabelle 4-374: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	573
Tabelle 4-375: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	574
Tabelle 4-376: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	575
Tabelle 4-377: Meta-Analyse für „Renale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	575
Tabelle 4-378: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	577
Tabelle 4-379: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	578
Tabelle 4-380: Meta-Analyse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	579
Tabelle 4-381: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	580
Tabelle 4-382: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	581
Tabelle 4-383: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	581
Tabelle 4-384: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	583
Tabelle 4-385: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	584
Tabelle 4-386: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	584
Tabelle 4-387: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen	586
Tabelle 4-388: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen	587
Tabelle 4-389: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	588
Tabelle 4-390: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	589

Tabelle 4-391: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	590
Tabelle 4-392: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	590
Tabelle 4-393: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen	592
Tabelle 4-394: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	593
Tabelle 4-395: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	594
Tabelle 4-396: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen.....	595
Tabelle 4-397: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen	596
Tabelle 4-398: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	596
Tabelle 4-399: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	599
Tabelle 4-400: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht-vorbehandelte Patienten	604
Tabelle 4-401: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	611
Tabelle 4-402: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	619
Tabelle 4-403 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING112276 (SPRING-1).....	673
Tabelle 4-404 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING114467 (SINGLE).....	687
Tabelle 4-405 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING111762 (SAILING).....	699
Tabelle 4-406 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie die ING113086 (SPRING-2).....	715
Tabelle 4-407 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING114915 (FLAMINGO).....	727
Tabelle 4-408 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ING112961 (VIKING-Pilot).....	739
Tabelle 4-409 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING112574 (VIKING-3).....	750
Tabelle 4-410 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING112276 (SPRING-1).....	765
Tabelle 4-411 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING114467 (SINGLE).....	772

Tabelle 4-412 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING111762 (SAILING)	780
Tabelle 4-413 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING113086 (SPRING-2).....	787
Tabelle 4-414 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING114915 (FLAMINGO)	795
Tabelle 4-415 (Anhang): Relatives Risiko und absolute Risikoreduktion für dichotome Endpunkte.....	809
Tabelle 4-416 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	814
Tabelle 4-417 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	816
Tabelle 4-418 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [(ITT-E Population (SPRING-2) bzw. mITT-E Population (FLAMINGO)].....	817
Tabelle 4-419 (Anhang): Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	819
Tabelle 4-420 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	820
Tabelle 4-421 (Anhang): Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. Woche 96“	824
Tabelle 4-422 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	826
Tabelle 4-423 (Anhang): Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	827
Tabelle 4-424 (Anhang): Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. Woche 96“	830
Tabelle 4-425 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	831
Tabelle 4-426 (Anhang): Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	832
Tabelle 4-427 (Anhang): Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. Woche 96“	835
Tabelle 4-428 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	838
Tabelle 4-429 (Anhang): Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	839
Tabelle 4-430 (Anhang): Operationalisierung von „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 bzw. Woche 96“	841

Tabelle 4-431 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 bzw. Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	842
Tabelle 4-432 (Anhang): Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 bzw. 96 (Utility Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	843
Tabelle 4-433 (Anhang): Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 bzw. 96 (Thermometer Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	844
Tabelle 4-434 (Anhang): Operationalisierung von „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 bzw. Woche 96“	846
Tabelle 4-435 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 bzw. Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	846
Tabelle 4-436 (Anhang): Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Bother Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	847
Tabelle 4-437 (Anhang): Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Count)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	848
Tabelle 4-438 (Anhang): Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 48 bzw. Woche 96“	849
Tabelle 4-439 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 48 bzw. Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	849
Tabelle 4-440 (Anhang): Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	850
Tabelle 4-441 (Anhang): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. Woche 96“	852
Tabelle 4-442 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	852
Tabelle 4-443 (Anhang): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	853
Tabelle 4-444 (Anhang): Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96 (ohne tödliche)“	855
Tabelle 4-445 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96 (ohne tödliche)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	856
Tabelle 4-446 (Anhang): Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	857
Tabelle 4-447 (Anhang): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96, die zum Studienabbruch führten“	859
Tabelle 4-448 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96, die zum Studienabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	859
Tabelle 4-449 (Anhang): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	860

Tabelle 4-450 (Anhang): Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“	862
Tabelle 4-451 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	862
Tabelle 4-452 (Anhang): Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	863
Tabelle 4-453 (Anhang): Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 bzw. 96“	865
Tabelle 4-454 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	865
Tabelle 4-455 (Anhang): Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	867
Tabelle 4-456 (Anhang): Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 48 bzw. 96“	869
Tabelle 4-457 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	869
Tabelle 4-458 (Anhang): Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	870
Tabelle 4-459 (Anhang): Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“	872
Tabelle 4-460 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	872
Tabelle 4-461 (Anhang): Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	873
Tabelle 4-462 (Anhang): Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“	875
Tabelle 4-463 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	875
Tabelle 4-464 (Anhang): Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	876
Tabelle 4-465 (Anhang): Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 48 bzw. 96“	878
Tabelle 4-466 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	878
Tabelle 4-467 (Anhang): Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	879
Tabelle 4-468 (Anhang): Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 48 bzw. 96“	881
Tabelle 4-469 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	881

Tabelle 4-470 (Anhang): Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	882
Tabelle 4-471 (Anhang): Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 48 bzw. 96“	884
Tabelle 4-472 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	884
Tabelle 4-473 (Anhang): Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	885
Tabelle 4-474 (Anhang): Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 bzw. 96“	887
Tabelle 4-475 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	887
Tabelle 4-476 (Anhang): Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	888
Tabelle 4-477 (Anhang): Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“	890
Tabelle 4-478 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	890
Tabelle 4-479 (Anhang): Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	891
Tabelle 4-480 (Anhang): Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 bzw. 96“	893
Tabelle 4-481 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	893
Tabelle 4-482 (Anhang): Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	894
Tabelle 4-483 (Anhang): Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 48 bzw. 96“	896
Tabelle 4-484 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	896
Tabelle 4-485 (Anhang): Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	897

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Abbildung 2: MSDF (Snapshot) Algorithmus	116
Abbildung 3: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	120
Abbildung 4: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	129
Abbildung 5: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	173
Abbildung 6: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	178
Abbildung 7: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	182
Abbildung 8: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	188
Abbildung 9: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	193
Abbildung 10: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	198
Abbildung 11: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	202
Abbildung 12: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus	

Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	207
Abbildung 13: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	211
Abbildung 14: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	223
Abbildung 15: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	228
Abbildung 16: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	233
Abbildung 17: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	237
Abbildung 18: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	255
Abbildung 19: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	259
Abbildung 20: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	264
Abbildung 21: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	268
Abbildung 22: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	273
Abbildung 23: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	277
Abbildung 24: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus	

Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	282
Abbildung 25: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	286
Abbildung 26: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	291
Abbildung 27: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	295
Abbildung 28: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	300
Abbildung 29: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	304
Abbildung 30: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	316
Abbildung 31: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	317
Abbildung 32: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤ 100.000 ; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	318
Abbildung 33: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast > 100.000 ; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	319
Abbildung 34: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	327
Abbildung 35: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	328

Abbildung 36: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	329
Abbildung 37: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	330
Abbildung 38: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	331
Abbildung 39: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	332
Abbildung 40: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	338
Abbildung 41: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	339
Abbildung 42: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	340
Abbildung 43: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	341
Abbildung 44: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	355
Abbildung 45: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	356
Abbildung 46: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	362

Abbildung 47: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	363
Abbildung 48: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	369
Abbildung 49: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	370
Abbildung 50: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	371
Abbildung 51: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	372
Abbildung 52: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	378
Abbildung 53: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	379
Abbildung 54: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	380
Abbildung 55: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	381
Abbildung 56: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	395
Abbildung 57: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	396

Abbildung 58: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	430
Abbildung 59: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	431
Abbildung 60: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	437
Abbildung 61: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	438
Abbildung 62: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	445
Abbildung 63: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	446
Abbildung 64: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	447
Abbildung 65: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	448
Abbildung 66: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	454
Abbildung 67: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	455
Abbildung 68: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	461

Abbildung 69: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	462
Abbildung 70: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	468
Abbildung 71: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	469
Abbildung 72: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	479
Abbildung 73: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	480
Abbildung 74: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	481
Abbildung 75: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	496
Abbildung 76: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	497
Abbildung 77: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	498
Abbildung 78: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤ 100.000; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko.....	499
Abbildung 79: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast > 100.000	

Kopien/ml; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	500
Abbildung 80: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	506
Abbildung 81: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko	507
Abbildung 82: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	522
Abbildung 83: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	537
Abbildung 84: Meta-Analyse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	543
Abbildung 85: Meta-Analyse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	549
Abbildung 86: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	552
Abbildung 87: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	555
Abbildung 88: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen	559
Abbildung 89: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – weitere Untersuchungen	562
Abbildung 90: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	565
Abbildung 91: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	570
Abbildung 92: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	573
Abbildung 93: Meta-Analyse für „Renale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	576
Abbildung 94: Meta-Analyse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	579
Abbildung 95: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	582
Abbildung 96: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	585
Abbildung 97: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	588

Abbildung 98: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	591
Abbildung 99: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	594
Abbildung 100: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen.....	597
Abbildung 101: Flowchart der Phase IIb-Studie ING112276 (SPRING-1)	686
Abbildung 102: Flowchart der Phase III-Studie ING114467 (SINGLE)	698
Abbildung 103: Flowchart der Phase III-Studie ING111762 (SAILING).....	714
Abbildung 104: Flowchart der Phase III-Studie ING113086 (SPRING-2)	726
Abbildung 105: Flowchart der Phase IIIb-Studie ING114915 (FLAMINGO).....	738
Abbildung 106: Flowchart der Phase IIb-Studie ING112961 (VIKING-Pilot).....	749
Abbildung 107: Flowchart der Phase III-Studie ING112574 (VIKING-3)	763
Abbildung 108: MSDF (Snapshot) Algorithmus	825

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ALT	Alanin-Aminotransferase
bid	zweimal täglich (bis in die)
bzgl.	bezüglich
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPK	Kreatinphosphokinase
dl	Deziliter
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir mit Ritonavir als Booster
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	European Quality of Life -5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FC	Fold Change
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
ggf.	gegebenenfalls
GCP	Good Clinical Practice
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Human leukocyte antigen
IAS-USA	International Antiviral Society-USA
ICH	International Conference on Harmonisation
INI	Integrase-Inhibitor
ITT	Intention to treat
ITT-E	Intention to treat exposed
kA	keine Angabe

KI	Konfidenzintervall
lt.	laut
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mITT-E	modified Intention to treat exposed
MSDF	Missing, Switch or Discontinuation = Failure
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.d.	nicht definiert
NRTI	nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NNRTI	nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
OSS	Overall susceptibility score
PI	Protease-Inhibitor
PDVF	protocol-defined virological failure
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term
qd	einmal täglich (quaque die)
RAL	Raltegravir
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RTV	Ritonavir
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Symptom Distress Module
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TDF	Tenofovir
TLOVR	Time to Loss of Virologic Response
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
vs.	versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

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 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es den Zusatznutzen von Dolutegravir bzgl. patientenrelevanter Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten.

Die Darstellung basiert auf folgenden Komponenten:

Patientenpopulation:

HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren.

Intervention:

Dolutegravir 50mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie. Für Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern ist eine zweimal tägliche Einnahme von jeweils 50 mg vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, der im Rahmen dieser Nutzenbewertung gefolgt wird.

Tabelle 4-1: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin)
Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir + Lamivudin
Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – ohne vorliegende INI-Resistenzen	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

	<i>Konkret für den Nachweis des Zusatznutzens ausgewählt:</i> <i>Raltegravir + individuelle Hintergrundtherapie</i>
Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Endpunkte:

Folgende Endpunkte werden in Modul 4 dargestellt:

Wirksamkeit:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 und 96
- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 und 96
- Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 und 96

Lebensqualität:

- EQ-5D
- Symptom Distress Module (SDM)

Mortalität:

- Mortalität bis Woche 48 und 96

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 und 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 und 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 und 96, die zum Studienabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:
 - Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 und 96
 - Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 und 96
 - Hautausschlag bis Woche 48 und 96
 - Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 und 96
 - Renale Störungen bis Woche 48 und 96

- Torsade de Pointes bis Woche 48 und 96
- ZNS Störungen bis Woche 48 und 96
- Psychiatrische Störungen bis Woche 48 und 96
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 und 96
- Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 und 96
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 und 96
- Neoplasmen bis Woche 48 und 96

Studientypen:

Randomisierte klinische Studien (RCT) sowie zusätzliche klinische Studien für die spezielle Subpopulation der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen.

Dolutegravir ist auch für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen. Dem pU sind jedoch keine randomisierten klinischen Studien bekannt und auch durch die bibliographische Literaturrecherche (s. Abschnitt 4.3.1.1.2) wurden keine RCT gefunden, die in dieser Subpopulation durchgeführt wurden. Für diese Patientenpopulation, die in Deutschland ohnehin nur in äußerst geringer Zahl betroffen ist, liegen keine randomisierten, kontrollierten Studiendaten vor. Aus diesem Grund werden die Daten bei Kindern und Jugendlichen in Modul 4 nicht dargestellt.

Datenquellen

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

Tabelle 4-2: Übersicht der Studien, die als Datenquellen im Dossier verwendet werden

Studie	Studientyp	Population	Vergleichstherapie
ING112276 (SPRING-1)	RCT, partiell verblindet, parallel	nicht-vorbehandelte Patienten	Efavirenz
ING114467 (SINGLE)	RCT, doppelblind, parallel	nicht-vorbehandelte Patienten	Efavirenz
ING111762 (SAILING)	RCT, doppelblind, parallel	vorbehandelte Patienten – ohne INI- Resistenzen	Raltegravir
ING113086 (SPRING-2)	RCT, doppelblind, parallel	nicht-vorbehandelte Patienten	Raltegravir
ING114915 (FLAMINGO)	RCT, offen, parallel	nicht-vorbehandelte Patienten	Darunavir/Ritonavir
ING112961 (VIKING-PILOT)	einarmig, offen	vorbehandelte Patienten – mit INI- Resistenzen	-
ING112574 (VIKING-3)	einarmig, offen	vorbehandelte Patienten – mit INI- Resistenzen	-

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Suche nach RCT angewandt:

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	HIV infizierte Jugendliche (≥ 12 Jahre) oder Erwachsene	1	HIV-negative Patienten oder Kinder < 12 Jahre	1
Intervention	Dolutegravir 50mg einmal täglich oder zweimal täglich bei Vorliegen von INI-Resistenzen im Rahmen einer antiretroviralen Therapie	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<p><u>Nicht-vorbehandelte Patienten:</u> Erwachsene: Efavirenz 600mg in Kombination mit zwei NRTI (Abacavir+Lamivudin 600/300mg oder Tenofovir+Emtricitabin 300/200mg)</p> <p>Kinder und Jugendliche (12-17 Jahre): Efavirenz 200-600mg in Kombination mit Abacavir (Dosierung gemäß Körpergewicht) + Lamivudin 300mg</p> <p><u>Vorbehandelte Patienten:</u> Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p>	3	andere Vergleichstherapien bzw. abweichende Dosierungen	3

Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte klinische Studien (RCT)	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	6	kürzer als 48 Wochen	6

Für das Kollektiv der vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen wurde eine erweiterte Suche nach Studien jedwedem Typs durchgeführt (s. Abschnitt 4.2.2).

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien (RCT) von hoher Qualität herangezogen. Die Studien ermöglichen jeweils einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Subpopulationen der nicht-vorbehandelten Patienten bzw. der vorbehandelten Patienten (ohne vorliegende Resistenzen gegenüber Integrasehemmern). Für die Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten wurden zusätzlich meta-analytische Berechnungen auf Basis der beiden eingeschlossenen RCT durchgeführt. Für die Subpopulation der vorbehandelten Patienten waren Meta-Analysen nicht möglich (nur eine Studie liegt vor). Alle eingeschlossenen RCT weisen jeweils niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auf.

Für die Subpopulation der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden Resistenzen gegenüber Integrasehemmern liegen keine randomisierten klinischen Studien vor. Es werden aber die Ergebnisse zweier nicht-randomisierter (einarmiger) Studien im Abschnitt der „weiteren Untersuchungen“ dargestellt. Die Ergebnisse dieser beiden unabhängigen einarmigen Studien dienen dazu, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der vorbehandelten Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern auf diejenigen mit Resistenzen zu rechtfertigen.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

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

Die beiden Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität (EQ-5D und SDM) sind jeweils im vorliegenden Indikationsgebiet validierte und allgemein anerkannte Methoden.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht überwiegend auf den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien bzw. deren meta-analytischer Zusammenschau und entspricht somit dem höchsten Evidenzgrad. Das Einbeziehen zweier hochwertiger nicht-randomisierter (einarmiger) Studien dient lediglich als Brücke für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT auf das spezielle Kollektiv der vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen. Für diesen Zweck ist die verfügbare Evidenz vom Grad II ausreichend.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-4: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten

Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,79 [1,25-2,58], p=0,002	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96	SPRING-1: 2,95 [1,02-8,35], p=0,046 SINGLE: 1,44 [1,06-1,97], p=0,020 Meta-Analyse: 1,70 [0,95-3,05], p=0,074	} Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen Beleg für erheblichen Zusatznutzen Beleg für erheblichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen
Weiße	1,75 [0,05-6,11], p=0,380	
Nicht-Weiße	2,68 [1,57-4,59], p<0,001	
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	2,13 [1,37-3,29], p<0,001	
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	0,80 [0,46-1,39], p=0,426	
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	SINGLE: 3,04 [0,12-74,93], p=0,496	kein Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	SINGLE: 0,07 [0,004-1,17], p=0,064	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges' g)	SINGLE: -0,08 [-0,24-0,08], p=0,317	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,01[-0,15-0,17], p=0,900	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: SDM Symptom Bother Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,04 [-0,12-0,21], p=0,596	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: SDM Symptom Count (Hedges' g)	SINGLE: 0,06 [-0,11-0,22], p=0,501	kein Zusatznutzen
Mortalität	0,74 [0,05-10,35], p=0,820	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse	0,65 [0,40-1,06], p=0,082	kein Zusatznutzen/-schaden Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
≤ 36 Jahre	1,10 [0,54-2,26], p=0,793	
> 36 Jahre	0,40 [0,20-0,81], p=0,011	
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,89 [0,60-1,33], p=0,569	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,26 [0,15-0,46], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Gastrointestinale Störungen	1,00 [0,77-1,29], p=1,000	kein Zusatznutzen/-schaden

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

Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	SINGLE: 0,40 [0,08-2,08], p=0,278	kein Zusatznutzen/-schaden
Hautausschlag	0,34 [0,22-0,52], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,18-0,88], p=0,022	Beleg für geringen Zusatznutzen
Renale Störungen	SINGLE: 1,22 [0,37-4,02], p=0,747	kein Zusatznutzen/-schaden
Torsade de Pointes	SINGLE: 0,50 [0,15-1,68], p=0,262	kein Zusatznutzen/-schaden
ZNS Störungen	0,37 [0,28-0,48], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen/-schaden
Männer	0,30 [0,22-0,42], p<0,001	
Frauen	1,09 [0,56-2,15], p=0,798	
Psychiatrische Störungen	0,63 [0,38-1,03], p=0,065	kein Zusatznutzen/-schaden
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1,15 [0,85-1,56], p=0,359	kein Zusatznutzen/-schaden
Kardiovaskuläre Störungen	1,47 [0,62-3,47], p=0,384	kein Zusatznutzen/-schaden
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,12 [0,55-2,28], p=0,752	kein Zusatznutzen/-schaden
Neoplasmen	1,09 [0,57-2,08], p=0,799	kein Zusatznutzen/-schaden

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

* Modell mit zufälligen Effekten

Tabelle 4-5: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern

ING111762 (SAILING)	Vorbehandelte Patienten ohne INI- Resistenzen Ergebnisse zu/bis Woche 48 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Viruslast < 50 Kopien/ml	1,39 [1,01-1,90], p=0,041	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	0,23 [0,08-0,69], p=0,009	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	0,33 [0,11-1,04], p=0,059	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges' g)	0,09 [-0,08-0,25], p=0,299	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges' g)	0,18 [0,01-0,34], p=0,034	kein Zusatznutzen
Mortalität	0,14 [0,01-2,81], p=0,201	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse	0,97 [0,68-1,38], p=0,851	kein Zusatznutzen/-schaden
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,80 [0,50-1,29], p=0,365	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,54 [0,21-1,36], p=0,190	kein Zusatznutzen/-schaden
Gastrointestinale Störungen	1,15 [0,85-1,57], p=0,359	kein Zusatznutzen/-schaden
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	keine Ereignisse berichtet	kein Zusatznutzen/-schaden
Hautausschlag	0,84 [0,46-1,53], p=0,575	kein Zusatznutzen/-schaden
Hepatobiliäre Störungen	1,79 [0,84-3,83], p=0,131	kein Zusatznutzen/-schaden
Renale Störungen	0,62 [0,28-1,39], p=0,249	kein Zusatznutzen/-schaden
Torsade de Pointes	0,34 [0,04-3,25], p=0,346	kein Zusatznutzen/-schaden
ZNS Störungen ≤ 50 Jahre > 50 Jahre Weiße Nicht-Weiße	0,78 [0,53-1,14], p=0,202 0,98 [0,63-1,52], p=0,915 0,38 [0,17-0,85], p=0,019 1,18 [0,68-2,05], p=0,560 0,53 [0,30-0,91], p=0,022	kein Zusatznutzen/-schaden Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen/-schaden Hinweis auf geringen Zusatznutzen

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

Psychiatrische Störungen	1,27 [0,82-1,97], p=0,292	kein Zusatznutzen/-schaden
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0,67 [0,45-0,995], p=0,047	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Störungen	0,62 [0,25-1,50], p=0,287	kein Zusatznutzen/-schaden
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,32 [0,65-2,70], p=0,446	kein Zusatznutzen/-schaden
Neoplasmen	1,09 [0,53-2,22], p=0,820	kein Zusatznutzen/-schaden

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

Ergebnisse zum Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern – Übertragbarkeit der Ergebnisse von vorbehandelten Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern

Dolutegravir hat explizit die Zulassung zur Behandlung von vorbehandelten Patienten die bereits eine Resistenz gegenüber Integrase-Inhibitoren entwickelt haben erhalten. Der Zusatznutzen für diese spezifische Teilpopulation der Population der vorbehandelten Patienten, nämlich derjenigen, die ganz speziell eine Resistenz gegenüber einem Integrase-Inhibitor entwickelt haben, muss separat begründet werden, da für diese Patienten eine abweichende Dosierungs-Empfehlung in der Zulassung ausgeprochen wird (zweimal täglich 50 mg Dolutegravir).

Prinzipiell besteht für diese Teilpopulation bezüglich ihrer Charakteristika und bezüglich der generellen Entscheidungsfindung bei der Festlegung einer antiretroviralen Folgetherapie kein Unterschied gegenüber den Patienten, die eine solche Resistenzbildung gegenüber Integrase-Inhibitoren nicht ausgebildet haben: für alle vorbehandelten Patienten besteht die Schwierigkeit darin, eine effektive Folgetherapie zu identifizieren, die individuell die bestmöglichen Behandlungschancen für den Patienten bietet – und zwar unter Beachtung von Vortherapien, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen sowie der Verträglichkeit der Medikamente und Adhärenzüberlegungen. Diesen Standpunkt hat offenbar auch der G-BA eingenommen, in dem er bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinsichtlich des Vorliegens bestimmter Resistenzen unterschieden, sondern allgemein eine individuelle antiretrovirale Therapie als Folgetherapie für vorbehandelte Patienten festgelegt hat.

Es ist jedoch naheliegend, dass für eine Folgetherapie mit Dolutegravir, als einem neuen Vertreter der Klasse der Integrase-Inhibitoren, zunächst geprüft werden musste, ob damit für Patienten, bei denen eine Resistenz gegen Vertreter dieser Klasse vorliegt, effektive Therapieregimes kombinierbar sind. Dies hat ViiV Healthcare in seinem Entwicklungsprogramm unternommen und basierend auf den vorgelegten Studien die Zulassung für die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten mit Integrasehemmer-Resistenzen erhalten, wenn eine Verdoppelung der Dolutegravir-Tagesdosis (auf zweimal 50 mg) vorgenommen wird.

Für diese Teilpopulation der erwachsenen vorbehandelten Patienten mit vorliegenden Resistenzen gegenüber Integrasehemmern liegen jedoch keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit dieser Dosierung und unter Einschluss dieser Patienten vor. Es liegen zwei einarmige Studien in diesem Teilkollektiv vor, die jeweils über bisher 48 Wochen Behandlungsdauer Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei dieser Dolutegravir-Dosierung erlauben. Der Zweck dieser beiden einarmigen Studien besteht darin, den Behandlungserfolg sowie die Nebenwirkungsraten der Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bei zweimal täglicher Gabe von 50 mg Dolutegravir über mindestens 48 Wochen Behandlung zu untersuchen und zu beschreiben. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse dieser beiden nicht-randomisierten Studien (VIKING-PILOT und VIKING-3) herangezogen. Diese beiden Studien sind im Detail im Abschnitt „weitere

Untersuchungen“ dargestellt. Die Ergebnisse dieser beiden Studien mit jeweils 48 Wochen Therapiedauer werden hier primär dazu herangezogen, die Übertragbarkeit der Evidenz zum Zusatznutzen von der Population der erwachsenen vorbehandelten Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern auf diejenigen Patienten mit solchen Resistenzen zu begründen.

Mit den VIKING-Studien wurde noch einmal eine Hürde mehr genommen, da die Patienten durch die INI-Resistenz und noch weitere Resistenzen gegenüber mindestens einem Vertreter aus zwei anderen ART-Therapieklassen bereits einen Großteil ihrer Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft hatten. Wie eingangs erwähnt, bleibt die Herangehensweise zur Zusammenstellung eines neuen Therapieregimes die gleiche, eine effektive Folgetherapie zu finden, stellt sich jedoch bei den VIKING-Patienten deutlich schwieriger dar. Insgesamt sind somit die beiden Patientenkollektive, die der SAILING sowie die der VIKING Studien, vergleichbar, da es sich in beiden Fällen um vorbehandelte Patienten handelt. Die beiden VIKING-Studien sind damit zur Übertragbarkeit der Evidenz aus der SAILING-Studie gut geeignet.

Die Übertragbarkeit beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist ebenfalls gegeben. Zusätzlich ist für die Frage der „Verallgemeinerbarkeit“ dieser Studienergebnisse noch positiv zu betonen, dass sie mit VIKING-PILOT und VIKING-3 für zwei unabhängige Studien abgeleitet werden konnten und somit aus dem Vergleich der beiden Studien untereinander weitere Evidenz zur Verallgemeinerbarkeit gewonnen werden kann.

Im Ergebnis dieser Übertragbarkeitsbetrachtung kann man konstatieren, dass insgesamt die Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheits- bzw. Verträglichkeitsendpunkte als patientenrelevante Endpunkte nach 48 Wochen Behandlungsdauer sehr gut vergleichbare Ergebnisse in beiden Teilpopulationen (mit bzw. ohne INI-Resistenzen) zeigen. So sind die Anteile der Patienten, die nach 48 Wochen Behandlung eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml aufweisen zwischen den Teilpopulationen sehr gut vergleichbar: in SAILING (RCT bei vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen) betrug diese Rate 70,9%, in den beiden Studien der vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen 70,8% bzw. 63,4% (VIKING-PILOT bzw. VIKING-3). Dies ist ein ausgezeichnetes Ergebnis bezüglich der Wirksamkeit von Dolutegravir (Dosierung zweimal täglich 50 mg). Dies vor allem, wenn man berücksichtigt, dass es sehr schwierig ist, für die konkreten Patienten, die in die beiden VIKING-Studien eingeschlossen wurden (diese wiesen bei Studieneinschluss über eine INI-Resistenz hinaus noch jeweils weitere geno- bzw. phänotypische Resistenzen bezüglich mindestens eines Vertreters von zwei weiteren ART-Therapieklassen auf), eine effektive Folgetherapie zusammenzustellen.

Darüber hinaus zeigt die Vergleichbarkeit dieser - hier exemplarisch angeführten - Erfolgsraten bezüglich des virologischen Therapieerfolgs als dem primären Wirksamkeitsergebnis, dass die Übertragbarkeit der Evidenz aus der SAILING-Studie (RCT an vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenz) auf die Teilpopulation der Patienten aus den einarmigen VIKING-Studien (Patienten mit INI-Resistenzen) sehr gut untermauert wird. Somit sehen wir die Übertragbarkeit der Nutzenaspekte von den erwachsenen Patienten ohne Resistenzen gegenüber

Integrasehemmern auf die Patiententeilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten, die solche Resistenzen aufweisen als sehr gut belegt an.

Die vorgelegten Daten über 48 Wochen Behandlungsdauer, mit erstmals bei dieser Population gezeigten Ergebnissen zur Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit, bedeuten, dass auch bei den Patienten, die virologisch ansprechen, eine weitere Krankheitsprogression verzögert werden kann. Diese neue Therapieoption ist in dieser allgemein schwierig zu behandelnden Teilpopulation eine wichtige Therapieverbesserung

Da die Übertragbarkeit der Evidenz zum Zusatznutzen für alle patientenrelevanten Endpunkte gilt, wird hier nicht noch einmal im Detail auf alle Endpunkte eingegangen (siehe dazu die Darstellungen und Erläuterungen zu den Zusatznutzen-Aspekten bei vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern).

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 erwachsene Patienten	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Erwachsene ohne vorliegende bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Erwachsene mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Patientenpopulation:

HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren.

Intervention:

Dolutegravir 50mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie. Für Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern ist eine zweimal tägliche Einnahme von jeweils 50 mg vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, der im Rahmen dieser Nutzenbewertung gefolgt wird.

Tabelle 4-7: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin)
Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir + Lamivudin
Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – ohne vorliegende INI-Resistenzen	<p>Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><i>Konkret für den Nachweis des Zusatznutzens ausgewählt:</i></p> <p><i>Raltegravir + individuelle Hintergrundtherapie</i></p>
Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Endpunkte:

Folgende Endpunkte wurden in den Studien untersucht:

Wirksamkeit:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 und 96
- AIDS definierende Ereignisse/Tod
- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 und 96
- Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 und 96
- CD4-Zellzahl

Lebensqualität:

- EQ-5D
- Symptom Distress Module (SDM)

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Mortalität bis Woche 48 und 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 und 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 und 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 und 96, die zum Studienabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:
 - Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 und 96
 - Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 und 96
 - Hautausschlag bis Woche 48 und 96
 - Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 und 96
 - Renale Störungen bis Woche 48 und 96
 - Torsade de Pointes bis Woche 48 und 96
 - ZNS Störungen bis Woche 48 und 96
 - Psychiatrische Störungen bis Woche 48 und 96
 - Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 und 96
 - Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 und 96
 - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 und 96
 - Neoplasmen bis Woche 48 und 96

Studientypen:

Randomisierte klinische Studien (RCT) sowie zusätzliche klinische Studien für die spezielle Subpopulation der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen.

Dolutegravir ist auch für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen. Dem pU sind jedoch keine randomisierten klinischen Studien bekannt und auch durch die bibliographische Literaturrecherche (s. Abschnitt 4.3.1.1.2) wurden keine RCT gefunden, die in dieser Subpopulation durchgeführt wurden. Für diese Patientenpopulation, die in Deutschland

ohnehin nur in äußerst geringer Zahl betroffen ist, liegen keine randomisierten, kontrollierten Studiendaten vor. Aus diesem Grund werden die Daten bei Kindern und Jugendlichen in Modul 4 nicht dargestellt.

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.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	HIV infizierte Jugendliche (≥ 12 Jahre) oder Erwachsene	1	HIV-negative Patienten oder Kinder < 12 Jahre	1
Intervention	Dolutegravir 50mg einmal täglich oder zweimal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<u>Nicht-vorbehandelte Patienten:</u> Erwachsene: Efavirenz 600mg in Kombination mit zwei NRTI (Abacavir+Lamivudin 600/300mg oder Tenofovir+Emtricitabin 300/200mg) Kinder und Jugendliche (12-17 Jahre): Efavirenz 200-600mg in Kombination mit Abacavir	3	andere Vergleichstherapien bzw. abweichende Dosierungen	3

	(Dosierung gemäß Körpergewicht) + Lamivudin 300mg <u>Vorbehandelte Patienten:</u> Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.			
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte klinische Studien (RCT)	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	6	kürzer als 48 Wochen	6

Begründung der einzelnen Kriterien:**Patientenpopulation:**

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d.h. der Population der Zulassungsindikation des zu bewertenden Arzneimittels. Dolutegravir ist im Rahmen einer antiretroviralen Therapie zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit dem HI-Virus bei Erwachsenen oder Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.

Intervention:

Die Intervention gibt den Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels wieder. Demnach soll Dolutegravir 50 mg einmal täglich eingenommen werden als Bestandteil einer antiretroviralen Therapie. Für Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern ist eine zweimal tägliche Einnahme von jeweils 50 mg vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Die Vergleichstherapie ergibt sich aus der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (vgl. Modul 3), die in der folgenden Tabelle zusammengefasst wird:

Tabelle 4-9: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung	Zweckmäßige Vergleichstherapie lt. G-BA Festlegung
Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin)
Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir + Lamivudin
Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – ohne vorliegende INI-Resistenzen	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Endpunkte:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten, die die Wirksamkeit, Lebensqualität sowie Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der HIV-Infektion beschreiben. Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp:

Es wird ausschließlich nach randomisierten klinischen Studien gesucht, um ein möglichst hohes Maß an Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen.

Studiendauer:

Studien ab einer Dauer von 48 Wochen werden im vorliegenden Indikationsgebiet als ausreichend angesehen für die Untersuchung der Wirksamkeit (insbesondere Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml). Das wird auch durch die Leitlinie der EMA so vorgegeben (¹ EMA 2008).

Da durch die obige Suche nach RCT keine Evidenz für die Subpopulation der vorbehandelten Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen ab 12 Jahren – mit vorliegenden INI-Resistenzen bekannt war und auch nicht gefunden wurde, wird speziell für dieses Kollektiv eine Suche nach Studien weiterer Evidenzstufen durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Suche sind im Folgenden beschrieben.

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	vorbehandelte HIV infizierte Jugendliche (≥ 12 Jahre) oder Erwachsene mit Resistenzen gegen Integrasehemmern	1	HIV-negative Patienten oder HIV-positive nicht-vorbehandelte Patienten oder HIV-positive, vorbehandelte Patienten ohne Resistenz gegen Integrase-Inhibitoren oder HIV-positive Kinder < 12 Jahre	1
Intervention	Dolutegravir 50mg zweimal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	individuelle antiretrovirale Therapie unter Berücksichtigung	3	andere Vergleichstherapien	3

	des Zulassungsstatus in Deutschland		bzw. abweichende Dosierungen	
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	klinische Studie jedweden Typs	5	keine klinische Studie	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6

Begründung der einzelnen Kriterien (weitere Untersuchungen):

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation entspricht der Subpopulation der Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern entsprechend der Zulassungsindikation des zu bewertenden Arzneimittels.

Intervention:

Die Intervention gibt den Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels wieder. Demnach sollen Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern Dolutegravir 50 mg zweimal täglich einnehmen als Bestandteil einer antiretroviralen Therapie.

Vergleichstherapie:

Die Vergleichstherapie ergibt sich aus der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (vgl. Modul 3) für die Patienten mit INI-Resistenzen, die in der folgenden Tabelle zusammengefasst wird:

Tabelle 4-11: Zweckmäßige Vergleichstherapie lt. G-BA Festlegung für die Ziel-Subpopulation der Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern

Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung	Zweckmäßige Vergleichstherapie lt. G-BA Festlegung
Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere

	Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
--	---

Endpunkte:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten, die die Wirksamkeit, Lebensqualität sowie Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der HIV-Infektion beschreiben. Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp:

In dieser Suche wird ergänzend zu obiger Suche nach RCT allgemein nach klinischen Studien gesucht, um ein möglichst umfassendes Abbild der Evidenz in diesem speziellen Patientenkollektiv zu erhalten.

Studiendauer:

Studien werden bereits ab einer Dauer von 24 Wochen eingeschlossen, um ein möglichst umfassendes Abbild der Evidenz in diesem speziellen Patientenkollektiv zu erhalten.

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.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. In folgenden Datenbanken wurden hierzu recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Da auch der Einschluss von nicht randomisierten Studien oder sog. weiteren Untersuchungen in die Darstellung des Nutzendossiers im Vorfeld nicht ausgeschlossen wurde, wurden keine Suchfilter angewandt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO

- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- PharmNet.Bund
- Studienregister von GlaxoSmithKline (GSK-studyregister.com)

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 Rechenschritte. 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 und auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (s. Ein- und Ausschlusskriterien) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfalle als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Erhalt der Volltexte wurden diese erneut von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und im Falle von positiver Einordnung für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Ebenso wurde mit den Treffern aus den Studienregistern verfahren. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar - als Volltexte beschafft bzw. 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-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der randomisierten klinischen Studien (RCT) erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flow-Charts beschrieben.

Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sog. weiterer Untersuchungen werden diese ebenfalls anhand den Anforderungen des CONSORT-Statements – sofern die einzelnen Items zutreffen – beschrieben und im Anhang 4-E aufgeführt.

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.

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.

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

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Baseline-Viruslast
- Baseline CD4-Zellzahl
- CDC Kategorie
- Backbone-Therapie

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten:

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

Wirksamkeit:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 und 96

Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt das virologische Ansprechen (Absinken der Viruslast unter 50 Kopien/ml) als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen der antiretroviralen Substanz Rilpivirin sowie der fixen Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil anerkannt (² G-BA 2012, ³ G-BA 2012). Das Absinken der Viruslast gilt als allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (¹ EMA 2008, ⁴ DAIG 2012, ⁵ IQWiG 2012).

Die klinischen Studien im Anwendungsgebiet der HIV-Infektion sind generell seit Verfügbarkeit von hocheffektiven antiretroviralen Medikamenten (HAART) nicht mehr dafür ausgelegt, einen Effekt hinsichtlich verhinderter AIDS-definierender Ereignisse zu belegen. Hierfür sind die Ereignishäufigkeiten bei diesem langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf im Rahmen einer Studiendauer von 48 bzw. 96 Wochen nicht ausreichend. Dies gilt in besonderem Maße für nicht-vorbehandelte Patienten. Der in klinischen Studien erhobene Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml“ besitzt einen deutlich höheren prädiktiven Wert bzgl. der Verhinderung von AIDS-definierenden Ereignissen/Todesfällen, da er über die unmittelbare Studiendauer hinaus validierte Vorhersagen erlaubt. In der Darstellung der Ereignisse und der Einschätzung des Zusatznutzens wird im vorliegenden Nutzendossier somit nicht zusätzlich auf den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse/Tod eingegangen, da er nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers bzgl. der Patientenrelevanz keinen relevanten zusätzlichen Beitrag liefert. Die Ergebnisse dazu wurden jedoch in den dargestellten Studien erfasst und liegen auf Einzelstudienbasis durch die in Modul 5 angefügten Studienberichte vor.

Die CD4-Zellzahl ist ein gut validierter Surrogatendpunkt für den Immunstatus des Patienten. Da die zusätzliche Bedeutung dieses Parameters über die Viruslast hinaus für den patientenrelevanten Zusatznutzen von Dolutegravir als eingeschränkt betrachtet wird, wird dieser Parameter nicht separat dargestellt. Die Ergebnisse wurden jedoch in den dargestellten Studien erfasst und liegen auf Einzelstudienbasis durch die in Modul 5 angefügten Studienberichte vor.

- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 und 96

Patientenrelevanz: Die Patientenrelevanz des Endpunkts virologisches Versagen (Resistenzen) wurde bereits im Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Rilpivirin (⁶ G-BA 2012) im selben Anwendungsgebiet anerkannt. Auch im G-BA Beratungsgespräch am 30. September 2013 (⁷ G-BA 2013) wurde dem pU hierzu keine gegenteilige Aussage übermittelt. Aspekte, die eine davon abweichende Einschätzung der Patientenrelevanz abhängig von der zu beurteilenden Intervention denkbar erscheinen ließen, sind nicht bekannt. Deshalb wird die Patientenrelevanz von Resistenzen gegenüber Integrasehemmern auch für Dolutegravir so eingeschätzt.

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

Patientenrelevanz: Die Patientenrelevanz des Endpunkts virologisches Versagens (Resistenzen) wurde bereits im Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Rilpivirin (⁶ G-BA 2012) im selben Anwendungsgebiet anerkannt. Auch im G-BA Beratungsgespräch am 30. September 2013 (⁷ G-BA 2013) wurde dem pU hierzu keine gegenteilige Aussage übermittelt. Aspekte, die eine davon abweichende Einschätzung der Patientenrelevanz abhängig von der zu beurteilenden Intervention denkbar erscheinen ließen, sind nicht bekannt. Deshalb wird die Patientenrelevanz von Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI auch für Dolutegravir als gegeben angesehen.

Lebensqualität:

• EQ-5D

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

Beschreibung und Validität: Der EQ-5D ist ein allgemein einsetzbares Standardinstrument zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<http://www.euroqol.org>), der fünf Dimensionen umfasst. Die ermittelten Punktwerte werden verglichen mit den Durchschnittswerten der Gesamtbevölkerung in Deutschland (⁸ Mielck 2010).

• Symptom Distress Module (SDM)

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

Beschreibung und Validität: Das Symptom Distress Module (auch als HIV Symptom Index bezeichnet) ist ein Messinstrument, das die Symptomatik spezifisch für HIV und dessen Therapie anhand von 20 Items abbildet. Der Score beschreibt somit die indikationsspezifische Belastung durch die Symptomatik, die durch die Erkrankung oder die Therapie verursacht wird. Das SDM besteht insgesamt aus zwei Scores: der Symptom Count, der die Anzahl der vorhandenen Symptome angibt und der Symptom Bother Score, in den die Einschränkung des Patienten durch die jeweiligen Symptome einfließt. Die Entwicklung des Scores wurde in Abstimmung der AIDS Clinical Trials Group of the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases vorgenommen. Das SDM ist validiert und Assoziationen mit physischen und psychischen gesundheitsbezogenen Scores zur Lebensqualität wurden berichtet (⁹ Justice 2001, ¹⁰ Marc 2012).

Sicherheit/Verträglichkeit:

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

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

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

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

Sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien werden einheitliche Operationalisierungen zur Darstellung der Ergebnisse verwendet. Lediglich für Studien, die unter „weitere Untersuchungen“ aufgeführt werden, kann im Falle von Laborwerten zur Verträglichkeit von der Definition in den RCT abgewichen werden, sofern diese in den „weiteren Untersuchungen“ anders ausgewertet sind. Die Definition der Operationalisierung für die einzelnen Endpunkte pro Studie befindet sich jeweils im endpunktspezifischen Abschnitt der Ergebnisdarstellung.

Als Effektschätzer wird für dichotome Endpunkte das Odds Ratio inklusive des zugehörigen 95% Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Für die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf Einzelstudienebene wird zudem das Relative Risiko sowie die absolute Risikoreduktion (inkl. 95% Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Diese Angaben sind in Anhang 4-G dargestellt. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der Ergebnisse der Odds Ratios statt.

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

Im Falle einarmiger Studien werden neben den absoluten Zahlen jeweils pro Endpunkt die Anteile als Schätzer angegeben sowie exakte 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

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

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

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.

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.

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

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

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

Das Vorliegen statistischer Heterogenität wird anhand der I^2 -Statistik beurteilt. Ein I^2 von $\leq 50\%$ wird dabei als gering, $> 50-75\%$ als mäßig und $\geq 75\%$ als stark heterogen interpretiert (¹¹ Higgins 2003). Für die Diskussion und Einschätzung des Nutzens werden primär die Meta-Analysen mit zufälligen Effekten herangezogen. Die Angabe der Modelle mit festen Effekten dient hauptsächlich zur Einschätzung des Einflusses der Variabilität zwischen den Studien auf die Effektschätzungen der Modelle mit zufälligen Effekten.

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

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

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

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

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

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.

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

Der Zusatznutzen für das Kollektiv der nicht-vorbehandelten Patienten wird auf Basis der Ergebnisse einer Meta-Analyse zweier randomisierter Studien beschrieben. Da eine der beiden Einzelstudien lt. Vorgaben in der Verfahrensordnung mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft werden muss (aufgrund nur partieller Verblindung), – was jedoch nur für die Endpunkte bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit auch in einem endpunktspezifischen erhöhten Verzerrungspotenzial gipfelt - können die Ergebnisse der Einzelstudie mit niedrigem Verzerrungspotenzial im Sinne einer Sensitivitätsanalyse betrachtet werden. Diese

Sensitivitätsbetrachtung wird für die betroffenen Endpunkte nicht gesondert als solche gekennzeichnet, da die Ergebnisse der Einzelstudien sowieso berichtet sind.

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

Bezüglich der Wahl des Effektmaßes werden für die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien zusätzlich zu den Odds Ratios, die primär zur Interpretation des Zusatznutzens verwendet werden, relative Risiken und absolute Risikoreduktionen (inkl. 95% Konfidenzintervall und p-Wert) - wie gefordert - angegeben und können insofern ggf. im Sinne von Sensitivitätsanalysen herangezogen werden. Diese Angaben sind in Anhang 4-G dargestellt.

Desweiteren werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

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

Darüber hinaus erscheint die Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich der Länder oder Zentren als nicht sinnvoll, da u.a. diese Zulassungsstudien nicht geplant sind, eventuelle Effektunterschiede zwischen Zentren oder Ländern erhärten zu können. Eine gewisse Heterogenität ist hier regelhaft anzutreffen. Der Nachweis eines signifikanten Behandlungseffektes auf Studienebene bedeutet jedoch gerade, dass der Behandlungseffekt u.a. diese Heterogenität soweit überschritten hat, dass das Gesamtergebnis nicht als zufällig anzusehen ist. Dafür sind diese multizentrischen, länderübergreifenden Studien ausgelegt. Durch die andernfalls in keinster Weise mehr gegebene Kontrolle der Fehlerraten 1. Art (zusätzliche Multiplizität des Testens und damit rasant erhöhte Akkumulation der

Fehlerwahrscheinlichkeit für falsche Ablehnung der Nullhypothese) und 2. Art (durch in der Regel sehr kleine Fallzahlen in Zentren/Ländern ist die Power von Tests dramatisch reduziert) bei einer post-hoc Betrachtung von Länder- und Zentrumsseffekten, wird eine sinnvolle Interpretation dieser weitestgehend ad absurdum geführt. Dies wird u.a. auch in der Biostatistik-Guideline ICH E9 widerspiegelt, in der klar ausgeführt wird, dass Studien entsprechend ihrer Randomisierung auszuwerten sind. Konkret bedeutet dies, dass sich damit bei den für die hier dargestellten Studien durchgehend vorliegenden zentralen Randomisierungen eine Auswertung auf Zentrums- und/oder Länderebene nicht im Einklang mit diesen statistischen Guidelines befände. Insgesamt werden aus den angeführten Gründen im Nutzendossier keine Subgruppenanalysen zu Zentrums- oder Ländereffekten dargestellt. Soweit diese durchgeführt wurden, sind sie in den Auswertungen im Rahmen der Studienberichte jedoch enthalten.

Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit durchgeführt. Lediglich für die Endpunkte Mortalität und Resistenzbildungen wird aufgrund der sehr geringen Anzahl von Ereignissen auf eine Darstellung auf Subgruppenebene verzichtet. Diese seltenen Todesfälle und Resistenzentwicklungen sind im Detail in den jeweiligen Studienberichten beschrieben, die in Modul 5 beigefügt sind.

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

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

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

Methodik (¹² IQWiG 2013) dies jedoch nicht vorsieht, wurde eine solche Adjustierung auch nicht angewandt. Jedoch ist die Tatsache des erheblich erhöhten Fehlerrisikos 1. Art generell für die Interpretation der Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte zu beachten.

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

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

Liegt lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, werden die Ergebnisse weiterhin bezüglich der Gesamtpopulation interpretiert, wobei in die Diskussion des Zusatznutzens die Tatsache des Hinweises auf Effektmodifikation einfließt. Hierbei kommt es darauf an, ob die Ergebnisse der Meta-Analysen in den Subgruppen gleichgerichtet sind oder nicht (die Definition der „Gleichgerichtetheit“ stützt sich auf die Allgemeinen Methoden Version 4.1 des IQWiG vom 18.4.2013 (¹² IQWiG 2013), wobei darin nicht alle möglichen Konstellationen berücksichtigt sind). In der Regel wird in einer Situation, in der die Ergebnisse in den Subgruppen-Meta-Analysen nicht gleichgerichtet sind, der eventuelle Zusatznutzen in der Gesamtpopulation abgewertet werden, wobei die medizinische und statistische Plausibilität für den Hinweis auf Effektmodifikation sowie der Grad der Nicht-Gleichgerichtetheit berücksichtigt werden.

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

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

Die Odds Ratios für die Darstellung der Ergebnisse in den Subgruppen auf Ebene der Einzelstudien wurden mit dem statistischen Programmpaket SAS[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), Version 9.2, berechnet. Die Interaktionstests wurden ebenfalls mit SAS[®] durchgeführt. Dazu wurden logistische Regressionsmodelle mit den Variablen Behandlung und

Subgruppe sowie der Interaktion Behandlung \times Subgruppe gerechnet. Da diese Modelle im Falle von null Ereignissen zu keinen validen Schätzern führen, wurde in diesen Fällen der p-Wert der Q-Statistik des Heterogenitätstests mit der Software *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat™, USA), Version 2.2.064, berechnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.*
- *Genauere 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 wurden kein indirekter Vergleich durchgeführt, da direkte Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels (Dolutegravir) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ING111521	ja	ja	abgeschlossen	10 Tage	DTG 2mg qd, DTG 10mg qd, DTG 50mg qd, Placebo
ING112276 (SPRING-1)	ja	ja	laufend (96 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 96 Wochen, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg	DTG 10mg qd, DTG 25mg qd, DTG 50mg qd, EFV 600mg qd jeweils plus ABC/3TC 600/300mg oder TDF/FTC 300/200mg qd
ING113086 (SPRING-2)	ja	ja	laufend (96 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 96 Wochen, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg	DTG 50mg qd, RAL 400mg bid jeweils plus ABC/3TC 600/300mg oder TDF/FTC 300/200mg qd
ING114467 (SINGLE)	ja	ja	laufend (96 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 96 Wochen, anschließend offene Extention Phase (bis mind. 144 Wochen)	DTG 50mg + ABC/3TC 600/300mg qd, EFV/TDF/FTC 600/200/300mg qd
ING111762 (SAILING)	ja	ja	laufend (48 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 48 Wochen, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg	DTG 50mg qd, RAL 400mg bid jeweils plus individuelle Hintergrund-Therapie
ING114915 (FLAMINGO)	ja	ja	laufend (48 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 96 Wochen, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg	DTG 50mg qd, DRV/RTV 800/100mg qd jeweils plus ABC/3TC 600/300mg oder TDF/FTC 300/200mg qd

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ING116529 (VIKING-4)	ja	ja	laufend (7 Tage Analyse abgeschlossen)	7 Tage, anschließend offene Extention Phase DTG 50mg bid	DTG 50mg bid, Placebo jeweils plus individuelle Hintergrund-Therapie
ING117172 (ARIA)	nein	ja	laufend	48 Wochen	DTG/ABC/3TC 50mg/600/300mg qd, ATV/r 300mg/100mg qd jeweils plus ABC/3TC 600/300mg oder TDF/FTC 300/200mg qd

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle bildet den Stand zum 04.12.2013 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ING111521	Studiendauer zu kurz (10 Tage); nur Placebo als Kontrolle
ING113086 (SPRING-2)	Studie bei nicht-vorbehandelten Patienten; Vergleichstherapie (RAL) entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (EFV)
ING114915 (FLAMINGO)	Studie bei nicht-vorbehandelten Patienten; Vergleichstherapie (DRV/RTV) entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (EFV)
ING116529 (VIKING-4)	Studiendauer zu kurz (7 Tage randomisierte Phase); nur Placebo als Kontrolle
ING117172 (ARIA)	Laufende Studie, noch keine Ergebnisse verfügbar.

Die beiden Studien, die in der oben dargestellten Suche ausgeschlossen wurden (SPRING-2 und FLAMINGO), werden im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers dennoch im Anhang 4-H mit dargestellt. Die Vergleichstherapien, die in den beiden Studien verwendet wurden (Raltegravir bzw. Darunavir + Ritonavir), entsprechen zwar nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, stellen aber gemäß den aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen (⁴ DAIG 2012) eine vergleichbare Therapieoption für nicht-vorbehandelte HIV-infizierte Patienten dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Durch die bibliographische Literaturrecherche wurden insgesamt 358 Treffer identifiziert, von denen nach Ausschluss von Duplikaten und nach Sichtung ausgewählter Volltexte insgesamt 7 Publikationen von 3 Studien als relevante Literaturstellen ausgewählt wurden. Der exakte Selektionsprozess mit den jeweiligen Trefferzahlen ist im folgenden Flussdiagramm dargestellt.

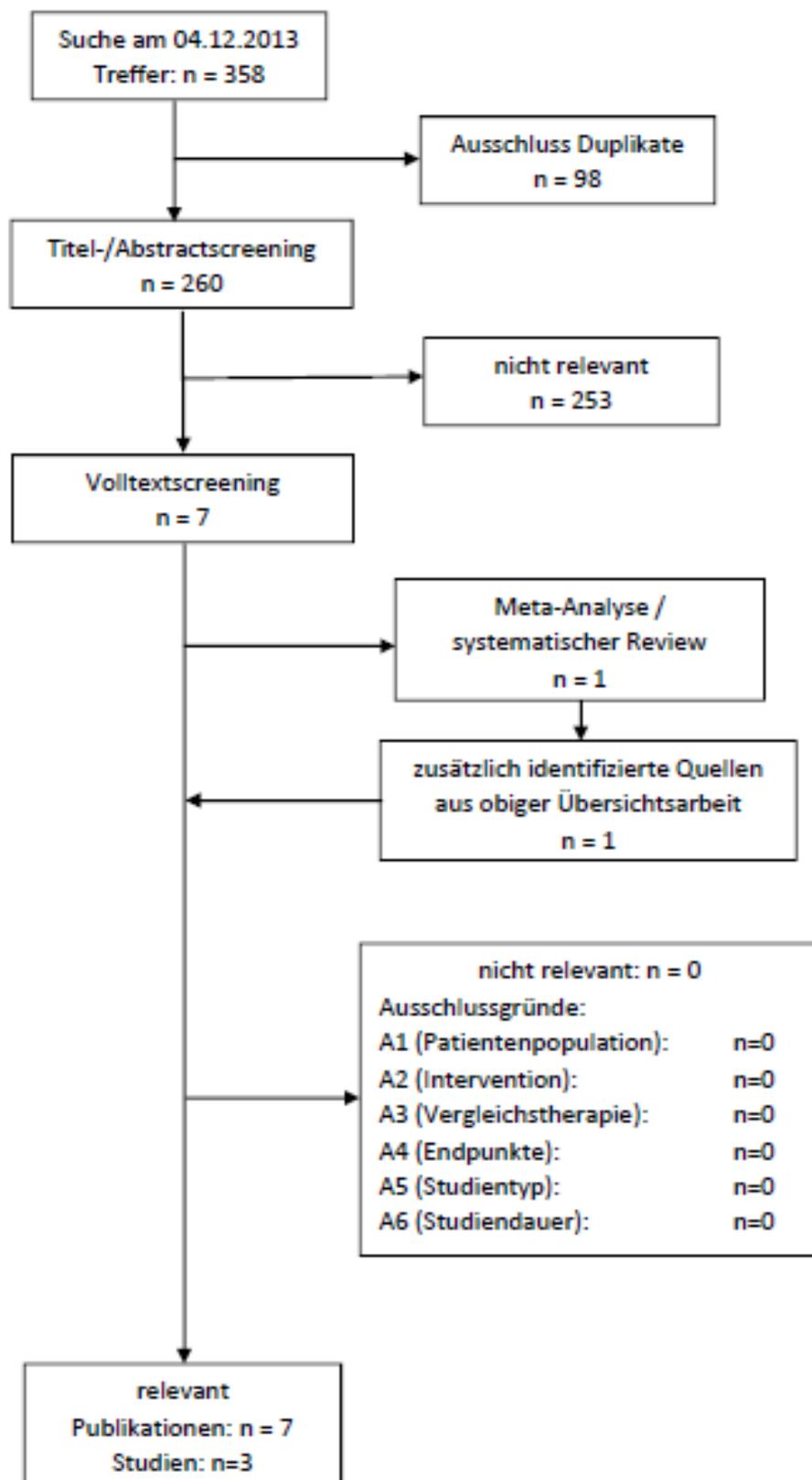


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) 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 4-14: 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)
ING112276 (SPRING-1)	ClinicalTrials.gov: [NCT00951015: ¹³ ClinicalTrials.gov 2009], GSK- clinicalstudyregister.com: [ID: 112276: ¹⁴ GlaxoSmithKline 2009], EU-CTR: [2009-010269-21: ¹⁵ EU Clinical Trials Register 2009] WHO: [NCT00951015: ¹⁶ WHO 2009; EUCTR2009-010269-21- DE: ¹⁷ WHO 2009] Pharmnet-Bund: [EUCTR2009-010269-21: ¹⁸ Pharmnet.bund 2009]	ja	ja	laufend
ING114467 (SINGLE)	ClinicalTrials.gov: [NCT01263015: ¹⁹ ClinicalTrials.gov 2010], GSK- clinicalstudyregister.com: [ID: 114467: ²⁰ GlaxoSmithKline 2010], EU-CTR: [2010-020983-39: ²¹ EU Clinical Trials Register 2010] WHO: [NCT01263015: ²² WHO 2010; EUCTR2010-020983-39- NL: ²³ WHO 2010] Pharmnet-Bund: [EUCTR2010-020983-39: ²⁴ Pharmnet.bund 2010 <u>ENREF 21</u>]	ja	ja	laufend

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)
ING111762 (SAILING)	ClinicalTrials.gov: [NCT01231516: ²⁵ ClinicalTrials.gov 2010], GSK- clinicalstudyregister.com: [ID: 111762: ²⁶ GlaxoSmithKline 2010], EU-CTR: [2009-018001-51: ²⁷ EU Clinical Trials Register 2010] WHO: [NCT01231516: ²⁸ WHO 2010; EUCTR2009-018001-51- ES: ²⁹ WHO 2010]	ja	ja	laufend
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 4-14 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 27.11.2013 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 4-15: 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 Patienten						
ING112276 (SPRING-1)	ja	ja	nein	ja (³⁰ ViiV Healthcare 2011, ³¹ ViiV Healthcare 2012)	ja (¹³ ClinicalTrials.gov 2009, ¹⁴ GlaxoSmithKline 2009, ¹⁵ EU Clinical Trials Register 2009, ¹⁶ WHO 2009, ¹⁷ WHO 2009, ¹⁸ Pharmnet.bund 2009)	ja (³² Rockstroh 2010, ³³ Stellbrink 2013, ³⁴ van Lunzen 2012)
ING114467 (SINGLE)	ja	ja	nein	ja (³⁵ ViiV Healthcare 2012, ³⁶ ViiV Healthcare 2013)	ja (¹⁹ ClinicalTrials.gov 2010, ²⁰ GlaxoSmithKline 2010, ²¹ EU Clinical Trials Register 2010, ²² WHO 2010, ²³ WHO 2010, ²⁴ Pharmnet.bund 2010 <u>ENREF 21</u>)	ja (³⁷ Walmsley 2012, ³⁸ Walmsley 2013, ³⁹ Eron 2012)
Vorbehandelte Patienten						
ING111762 (SAILING)	ja	ja	nein	ja (⁴⁰ ViiV Healthcare 2013)	ja (²⁵ ClinicalTrials.gov 2010, ²⁶ GlaxoSmithKline 2010, ²⁷ EU Clinical Trials Register 2010, ²⁸ WHO 2010, ²⁹ WHO 2010)	ja (⁴¹ Cahn 2013)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

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])
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 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

ING111762 (SAILING)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene HIV1- Patienten mit antiretroviraler Vortherapie, ohne vorheriger Integraseinhibitor- Behandlung und einer Ausgangs- viruslast von mindestens 400 Kopien/ml	DTG** 50mg (n=360) RAL** 800mg (n=364)	Doppelblinde Phase: 48 Wochen anschließend offene Phase für die Patienten im DTG- Arm	156 Zentren weltweit (u.a. Europa: 46, Nordamerika: 68) seit 10/2010 laufend (Datenbankschluss für 48 Wochen- Auswertung: 2/2013)	Anteil Patienten mit Viruslast <50Kopien/ml zu 48 Wochen; Viruslast (weitere Operationalisierunge n), Krankheitsprogressio n bzgl. CDC- Kategorien, Resistenzentwicklun g, CD4-Zellzahl, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
------------------------	-------------------------------	--	---	--	---	--

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [(ITT-E Population (SPRING-1 und SINGLE) bzw. mITT-E Population (SAILING)]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.2.2 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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Studie ING112276 (SPRING-1) als Dosisfindungsstudie war nur partiell verblindet. Die Tatsache, welcher Patient Dolutegravir und welcher Efavirenz erhielt war nicht verblindet, jedoch war die konkrete Dolutegravir-Dosis doppelt verblindet. Da in die Bewertung des Zusatznutzens nur die zugelassene Dosierung von 50 mg eingeht, ist der Vergleich Dolutegravir

versus Efavirenz für diese Studie also nicht verblindet, weshalb diese Studie auf Studienebene als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden muss.

4.3.1.3 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.

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

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

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

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

4.3.1.3.1 Endpunkt „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 4-21: Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Die Responderrate wurde nach dem TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus bestimmt: TLOVR-Rate = Anteil der Responder zu Woche 48 an allen Patienten des ITT-E Kollektivs.</p> <p>Ein Patient wird als Responder definiert, falls im bisherigen Studienverlauf kein virologisches Versagen nach dem TLOVR-Algorithmus (s.u.) vorliegt, d.h. ein Responder weist eine Viruslast von < 50 Kopien/ml auf, und es liegen keine Ereignisse vor, die gemäß des TLOVR-Algorithmus ein virologisches Versagen definieren. Ein Non-Responder hingegen ist ein Patient, dessen Therapie nach den TLOVR-Kriterien als Versagen klassifiziert wird.</p> <p><u>TLOVR-Algorithmus:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Für die folgenden Punkte 2 und 3 werden nur Studienzeitpunkte mit vorliegenden Werten zur Viruslast betrachtet, Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten werden nicht berücksichtigt für die Klassifizierung Responder/Non-Responder 2) Hat ein Patient im bisherigen Studienverlauf keine zwei aufeinander folgende Viruslastwerte < 50 Kopien/ml aufgewiesen vor Eintreten eines der folgenden Ereignisse, wird er als Non-Responder zum Zeitpunkt des Studienbeginns eingestuft: <ol style="list-style-type: none"> a) Tod b) Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up c) Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist d) Es handelt sich um den letzten Studienzeitpunkt des Patienten 3) Hat ein Patient Viruslastwerte < 50 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten vorliegen, gilt als Zeitpunkt des virologischen Versagens derjenige Studienzeitpunkt, an dem das erste der folgenden Ereignisse auftritt: <ol style="list-style-type: none"> a) Tod b) Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up c) Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist d) Erster Zeitpunkt der Messung mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, wobei <ol style="list-style-type: none"> i) Werte der Viruslast zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten ≥ 50 Kopien/ml vorliegen ii) Viruslast ≥ 50 Kopien/ml mit nachfolgendem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up 4) Gehen dem Zeitpunkt des virologischen Versagens (wie oben definiert) einer oder mehrere Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten voraus, wird der Zeitpunkt des virologischen Versagens durch den ersten dieser Zeitpunkte mit fehlenden Werten definiert.

ING114467 (SINGLE)	<p>Die Responderrate zu Woche 48 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt).</p> <p>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.</p> <p>Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund Unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen Unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. <p>Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der MSDF-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.</p>
ING111762 (SAILING)	<p>Die Responderrate zu Woche 48 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt).</p> <p>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.</p> <p>Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund Unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen Unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. <p>Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der MSDF-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.</p>

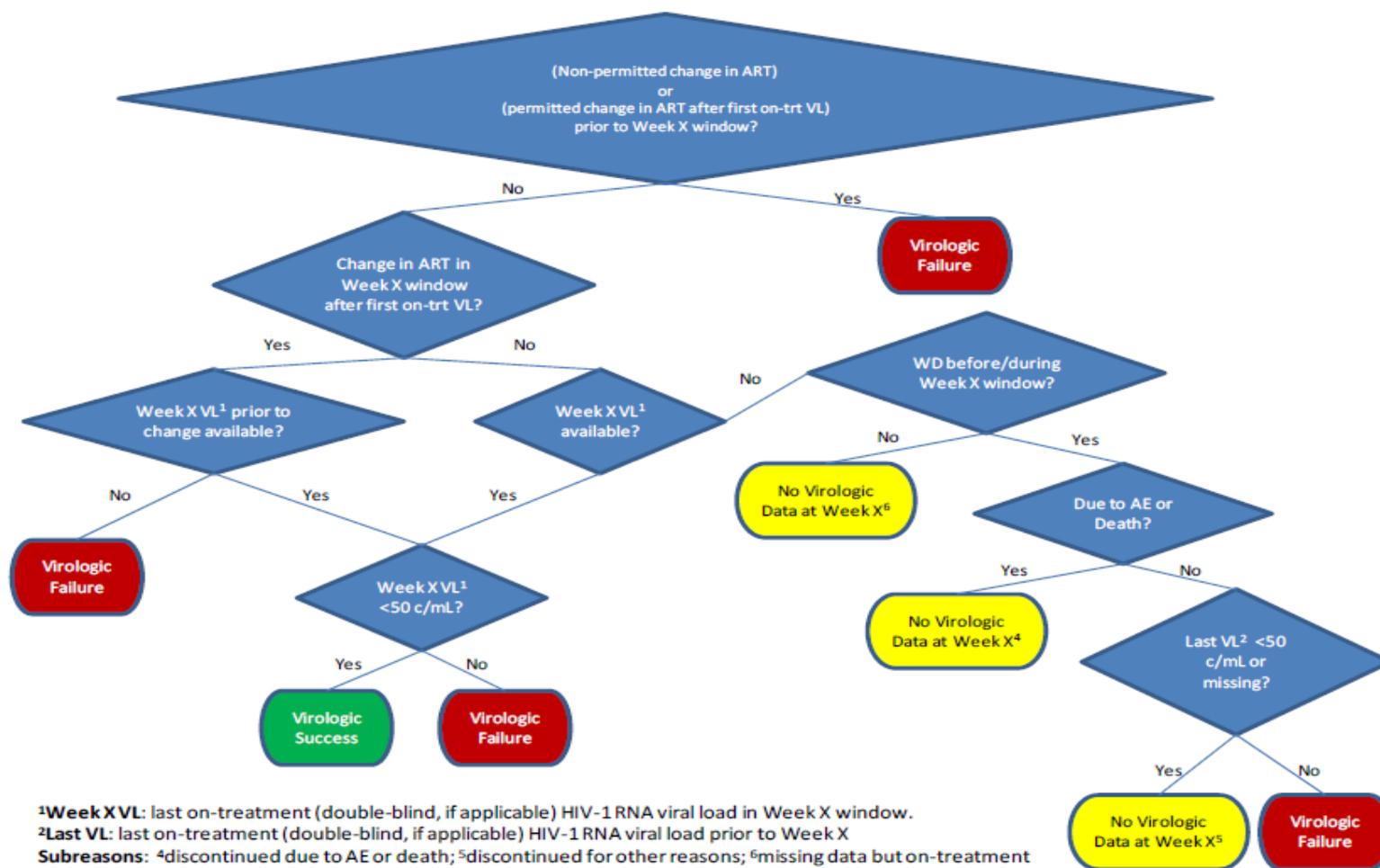


Abbildung 2: MSDF (Snapshot) Algorithmus

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

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

Tabelle 4-22: 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

** Angabe aus Studienbericht zu Woche 96

Nicht-vorbehandelte Patienten:

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

Vorbehandelte Patienten:

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

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

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

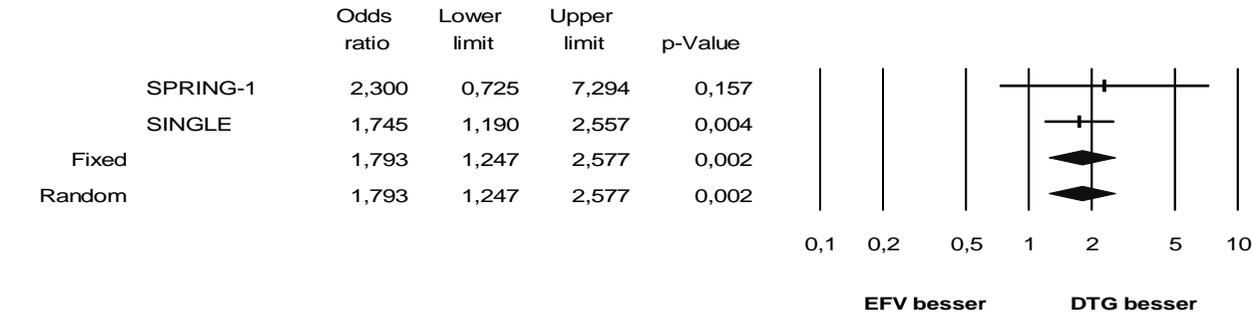
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-24: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

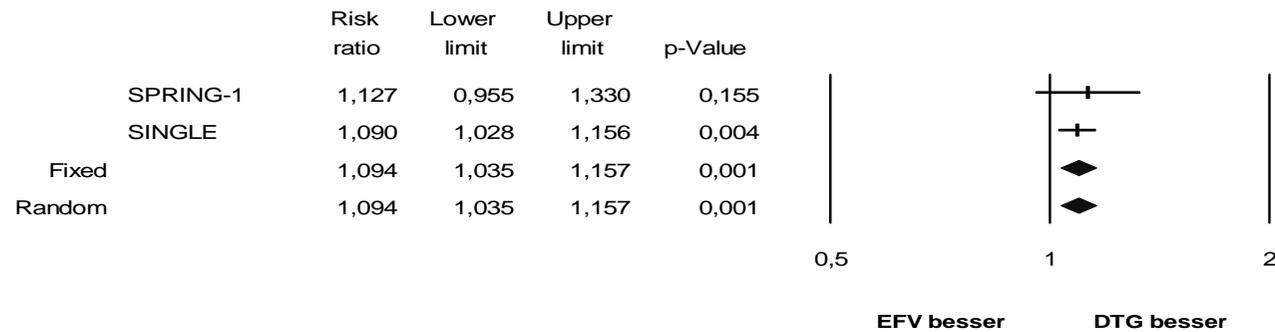
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,79 [1,25-2,58] 0,002
Modell mit zufälligen Effekten	1,79 [1,25-2,58] 0,002

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

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



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 3: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

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 Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Die Responderrate wurde nach dem TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus bestimmt: TLOVR-Rate = Anteil der Responder zu Woche 96 an allen Patienten des ITT-E Kollektivs.</p> <p>Ein Patient wird als Responder definiert, falls im bisherigen Studienverlauf kein virologisches Versagen nach dem TLOVR-Algorithmus (s.u.) vorliegt, d.h. ein Responder weist eine Viruslast von < 50 Kopien/ml auf, und es liegen keine Ereignisse vor, die gemäß des TLOVR-Algorithmus ein virologisches Versagen definieren. Ein Non-Responder hingegen ist ein Patient, dessen Therapie nach den TLOVR-Kriterien als Versagen klassifiziert wird.</p> <p><u>TLOVR-Algorithmus:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Für die folgenden Punkte 2 und 3 werden nur Studienzeitpunkte mit vorliegenden Werten zur Viruslast betrachtet, Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten werden nicht berücksichtigt für die Klassifizierung Responder/Non-Responder 2) Hat ein Patient im bisherigen Studienverlauf keine zwei aufeinander folgende Viruslastwerte < 50 Kopien/ml aufgewiesen vor Eintreten eines der folgenden Ereignisse, wird er als Non-Responder zum Zeitpunkt des Studienbeginns eingestuft: <ol style="list-style-type: none"> e) Tod f) Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up g) Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist h) Es handelt sich um den letzten Studienzeitpunkt des Patienten 3) Hat ein Patient Viruslastwerte < 50 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten vorliegen, gilt als Zeitpunkt des virologischen Versagens derjenige Studienzeitpunkt, an dem das erste der folgenden Ereignisse auftritt: <ol style="list-style-type: none"> e) Tod f) Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up g) Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist h) Erster Zeitpunkt der Messung mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, wobei <ol style="list-style-type: none"> iii) Werte der Viruslast zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten ≥ 50 Kopien/ml vorliegen iv) Viruslast ≥ 50 Kopien/ml mit nachfolgendem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up 4) Gehen dem Zeitpunkt des virologischen Versagens (wie oben definiert) einer oder mehrere Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten voraus, wird der Zeitpunkt des virologischen Versagens durch den ersten dieser Zeitpunkte mit fehlenden Werten definiert.

ING114467 (SINGLE)	<p>Die Responderrate zu Woche 96 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt).</p> <p>Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder \geq 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht.</p> <p>Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund Unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen Unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt \geq 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>In der vorliegenden Analyse gehen in die Beurteilung durch den MSDF-Algorithmus nur die Daten bis Wochen 96 (d.h. während der doppelblinden Studienphase) ein, zusätzliche Informationen aus der anschließenden offenen Studienphase werden nicht einbezogen.</p> <p>Zur graphischen Darstellung des MSDF-Algorithmus siehe den vorherigen Abschnitt zu den 48-Wochen Ergebnissen.</p>
-----------------------	--

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

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

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

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

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

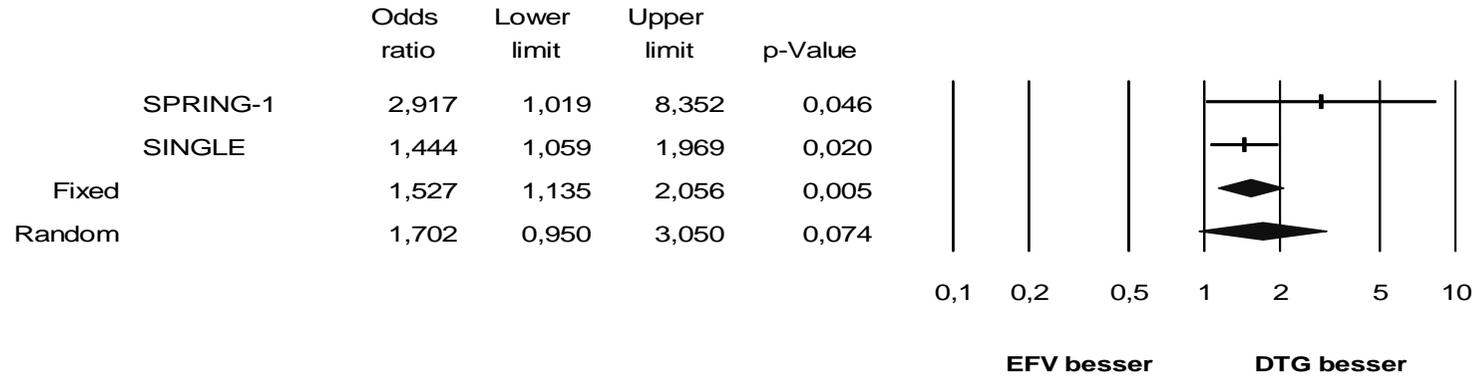
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-28: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

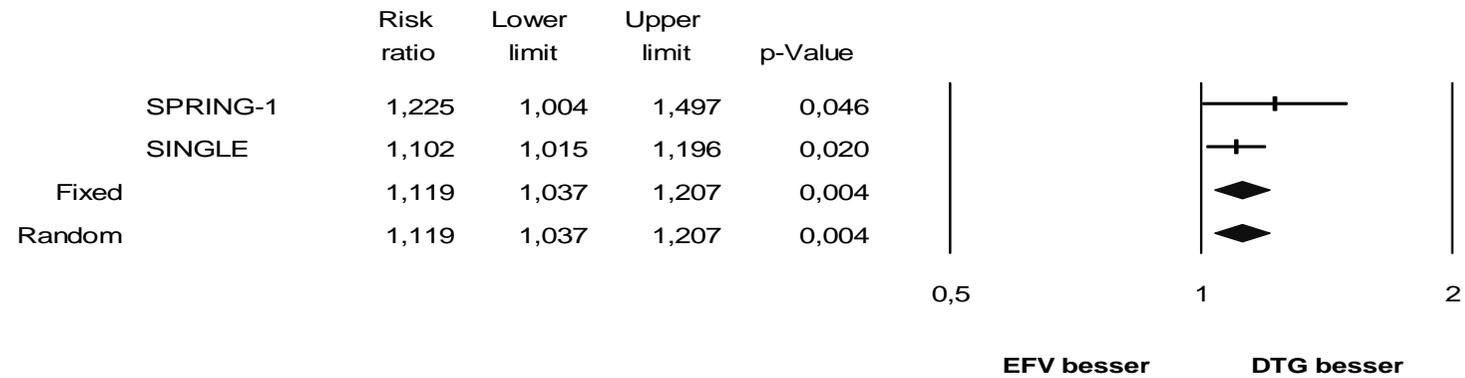
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 36,6\%$	
Modell mit festen Effekten	1,53 [1,14-2,06] 0,005
Modell mit zufälligen Effekten	1,70 [0,95-3,05] 0,074

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

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



Heterogenität: I Quadrat = 36,6%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

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

4.3.1.3.3 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern 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 4-29: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenen Wert von < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf Werte ≥ 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit < 400 Kopien/ml (virologic rebound) • An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte $> 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: L74M, L74I, T97A, E92Q, T124A, E138A, E138K, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, N155H, S153Y, S153F, G163K, G163R, G193E, L101I/T124A/S153F, L101I/T124A/S153Y, T124A/S153F, T124A/S153Y, Q148H/E138K, Q148H/G140S, Q148R/E138K, Q148R/G140S, N155H/L74M, N155H/E92Q, N155H/T97A, N155H/Y143H, N155H/G163R, N155H/G163K, N155H/D232N</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>

ING114467 (SINGLE)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml zu oder nach Woche 24.</p> <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: H51Y, T66A, T66I, T66K, L68V, L68I, L74I, L74M, L74R, E92Q, E92V, Q95K, T97A, G118R, E138A, E138K, E138T, G140A, G140C, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, P145S, S147G, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, V151L, S153F, S153Y, N155H, E157Q, G163R, G163K, G193E</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>
ING111762 (SAILING)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der (bestätigten) Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 16 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Bestätigte Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu oder nach Woche 24 (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf bestätigte Werte ≥ 400 Kopien/ml nach vorangegangener Messung mit < 400 Kopien/ml (virologic rebound) • Bestätigte Viruslastwerte $> 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: H51Y, T66A, T66I, T66K, L68V, L68I, L74I, L74M, L74R, E92Q, E92V, Q95K, T97A, G118R, E138A, E138K, E138T, G140A, G140C, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, P145S, S147G, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, V151L, S153F, S153Y, N155H, E157Q, G163R, G163K, G193E, R263K</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte mITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die zwei randomisierten und doppelblinden Studien (ING114467 und ING111762), die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Eine Analyse auf Vorliegen von Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer ist nur bei Patienten sinnvoll und technisch möglich, die (wieder) virämisch wurden (d.h. virologisch unter der jeweiligen Behandlung versagten, PDVF), weshalb dies keine prinzipiell verzerrende Selektion darstellt, sondern sozusagen das „Auffangkriterium“ zur Analyse, ob tatsächlich Integrasehemmer-Resistenzen auftraten. Die Anzahl der gefundenen Resistenzen wurde auf die Gesamtzahl im jeweiligen ITT-Kollektiv bezogen, weshalb also keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen kann. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist der Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die irgendwann im Studienverlauf virämisch geworden sind bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des

Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine Möglichkeit besteht, Ergebnisse dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING) ³	354	361	4 (1,1)	17 (4,7)	0,23 [0,08-0,69] 0,009

Quellen: SPRING-1: Tabelle 12.2 (Studienbericht Woche 48); SINGLE: Tabelle 61 (Studienbericht Woche 48); SAILING: Tabelle 42 (Studienbericht Woche 48)

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

** lediglich eine "minor" Mutation (Substitution), wird hier im Sinne einer konservativen Analyse aufgeführt

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

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

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

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Bei keinem der Patienten wurden bis Woche 48 Resistenzen gegenüber Integrasehemmer nachgewiesen. Lediglich bei einem Patienten (SINGLE) konnte eine „substitution“ unter DTG nachgewiesen werden. Dieser Patient entwickelte einen E157Q/P Polymorphismus ohne phänotypischem Nachweis.

Vorbehandelte Patienten:

In der SAILING-Studie liegt die Rate der Patienten mit nachgewiesenen INI-Resistenzen statistisch signifikant niedriger im DTG-Arm als unter RAL (1,1% vs. 4,4%).

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

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

4.3.1.3.4 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenen Wert von < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf Werte ≥ 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit < 400 Kopien/ml (virologic rebound) • An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte $> 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: L74M, L74I, T97A, E92Q, T124A, E138A, E138K, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, N155H, S153Y, S153F, G163K, G163R, G193E, L101I/T124A/S153F, L101I/T124A/S153Y, T124A/S153F, T124A/S153Y, Q148H/E138K, Q148H/G140S, Q148R/E138K, Q148R/G140S, N155H/L74M, N155H/E92Q, N155H/T97A, N155H/Y143H, N155H/G163R, N155H/G163K, N155H/D232N</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>

ING114467 (SINGLE)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml an oder nach Woche 24.</p> <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: H51Y, T66A, T66I, T66K, L68V, L68I, L74I, L74M, L74R, E92Q, E92V, Q95K, T97A, G118R, E138A, E138K, E138T, G140A, G140C, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, P145S, S147G, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, V151L, S153F, S153Y, N155H, E157Q, G163R, G163K, G193E</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>
-----------------------	---

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie (ING114467), die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Eine Analyse auf Vorliegen von

Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer ist nur bei Patienten sinnvoll und technisch möglich, die (wieder) virämisch wurden (d.h. virologisch unter der jeweiligen Behandlung versagten, PDVF), weshalb dies keine prinzipiell verzerrende Selektion darstellt, sondern sozusagen das „Auffangkriterium“ zur Analyse, ob tatsächlich Integrasehemmer-Resistenzen auftraten. Die Anzahl der gefundenen Resistenzen wurde auf die Gesamtzahl im jeweiligen ITT-Kollektiv bezogen, weshalb also keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen kann. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist der Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

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

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

Nicht-vorbehandelte Patienten:

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

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

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

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

4.3.1.3.5 Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI 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 4-35: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenem Wert von < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf Werte ≥ 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit < 400 Kopien/ml (virologic rebound) • An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte $> 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html):</p> <p><u>NRTI:</u> M41L, A62V, K65R, D67N, T69D, K70R, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, K70E, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E</p> <p><u>NNRTI:</u> L100I, K103N, V106A/M, V108I, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, P225H, K101E/H/P</p> <p><u>PI:</u> V32I, L33F, M46I/L, G48V, I50L, I54M, V82A/T/F/L/S, I84V, N88S/D, L90M, I47V/A, F53L, D30N, Q58E, K43T</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>

ING114467
(SINGLE)

Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml an oder nach Woche 24.

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

NRTI:

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

NNRTI:

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

PI:

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

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

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

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

ING111762 (SAILING)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der (bestätigten) Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 16 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Bestätigte Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu oder nach Woche 24 (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf bestätigte Werte ≥ 400 Kopien/ml nach vorangegangener Messung mit < 400 Kopien/ml (virologic rebound) • Bestätigte Viruslastwerte $> 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html):</p> <p><u>NRTI:</u> M41L, A62V, K65R, D67N, 69 insert, K70R/E, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E</p> <p><u>NNRTI:</u> L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, H221Y, P225H, F227C, M230I/L</p> <p><u>PI:</u> D30N, V32I, M46I/L, I47A/V, G48V, I50V/L, I54M/L, Q58E, T74P, L76V, V82A/T/F/L/S, N83D, I84V, N88S, L90M</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>
------------------------	--

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die zwei randomisierten und doppelblinden Studien (ING114467 und ING111762), die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Eine Analyse auf Vorliegen von Resistenzen bezüglich NRTI, NNRTI oder PI ist nur bei Patienten sinnvoll und technisch möglich, die (wieder) virämisch wurden (d.h. virologisch unter der jeweiligen Behandlung versagten, PDVF), weshalb dies keine prinzipiell verzerrende Selektion darstellt, sondern sozusagen das „Auffangkriterium“ zur Analyse, ob tatsächlich Integrasehemmer-Resistenzen auftraten. Die Anzahl der gefundenen Resistenzen wurde auf die Gesamtzahl im jeweiligen ITT-Kollektiv bezogen, weshalb also keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen kann. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist der Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

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

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

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

Nicht-vorbehandelte Patienten:

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

Vorbehandelte Patienten:

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

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

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

4.3.1.3.6 Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als Vorhandensein eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 4 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml zu je zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten, die mind. 1 und maximal 4 Wochen auseinander liegen, bei oder nach Woche 24 ohne vorangegangenem Wert von < 400 Kopien/ml (virologic non-response) • Anstieg der Viruslast auf Werte ≥ 400 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten mind. 1 und maximal 4 Wochen nach vorangegangener Messung mit < 400 Kopien/ml (virologic rebound) • An zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten im Abstand von mind. 1, maximal 4 Wochen: Viruslastwerte $> 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml oberhalb des niedrigsten Werts (≥ 400 Kopien/ml) im Studienverlauf (virologic rebound) <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html):</p> <p><u>NRTI:</u> M41L, A62V, K65R, D67N, T69D, K70R, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, K70E, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E</p> <p><u>NNRTI:</u> L100I, K103N, V106A/M, V108I, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, P225H, K101E/H/P</p> <p><u>PI:</u> V32I, L33F, M46I/L, G48V, I50L, I54M, V82A/T/F/L/S, I84V, N88S/D, L90M, I47V/A, F53L, D30N, Q58E, K43T</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>

ING114467 (SINGLE)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml an oder nach Woche 24.</p> <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html):</p> <p>NRTI: M41L, A62V, K65R, D67N, 69 insert, K70R/E, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E</p> <p>NNRTI: L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, H221Y, P225H, F227C, M230I/L</p> <p>PI: D30N, V32I, M46I/L, I47A/V, G48V, I50V/L, I54M/L, Q58E, T74P, L76V, V82A/T/F/L/S, N83D, I84V, N88S, L90M</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>
-----------------------	--

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

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

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

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden bei zwei weiteren Patienten im EFV-Arm Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI nachgewiesen. Bei insgesamt sieben Patienten in der SINGLE-Studie konnten Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI unter EFV nachgewiesen werden. Unter DTG hingegen traten keine solche Resistenzen auf. Der Unterschied (0,0% vs. 1,7%) ist nicht statistisch signifikant, jedoch ist es nach 96 Wochen Behandlungsdauer ein deutlicher Trend. Insgesamt kann basierend auf diesen Daten und insbesondere dem zeitlichen Verlauf geschlossen werden, dass bei zunehmender Behandlungsdauer die Rate der Patienten mit virologischem Versagen wegen Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bei Kombination der prinzipiell als vergleichbar angesehenen Backbone-Therapiekombination unter EFV (+ TDF/FTC) wächst, während unter Dolutegravir im Studienverlauf diese gar nicht aufgetreten sind. Dies ist für den Aspekt einer Langzeittherapie, die möglichst Therapiewechsel wegen virologischem Versagen minimieren sollte, eine wichtige Aussage.

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

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

4.3.1.3.7 Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Der EQ-5D wurde im Rahmen dieser Studie nicht verwendet.
ING114467 (SINGLE)	<p>Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Utility Score: Dargestellt wird hier die mittlere Änderung des gewichteten Summscores (Utility Score) zu Woche 48 und 96 jeweils gegenüber Baseline. Die Werte des Summscores liegen zu den erhobenen Zeitpunkten im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit).</p> <p>Thermometer Score: Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D (sog. Thermometer Score) dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen jeweils gegenüber Baseline zu Woche 48 und 96.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Angaben zu Woche 48 stammen aus dem Studienbericht zu Woche 96, da zu dem späteren Zeitpunkt aktuellere Daten für Woche 48 vorlagen.</p>
ING111762 (SAILING)	<p>Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Utility Score: Dargestellt wird hier die mittlere Änderung des gewichteten Summscores (Utility Score) zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Werte des Summscores liegen zu den erhobenen Zeitpunkten im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit).</p> <p>Thermometer Score: Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D (sog. Thermometer Score) dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ 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
ING114467 (SINGLE)	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für diese zwei randomisierten und teilweise doppelblinden Studien, die auf Studienebene ein niedriges bzw. hohes Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nicht vollständig umgesetzt, da nicht für alle Patienten Daten bezüglich des Lebensqualitäts-Endpunktes vorlagen. Die Auswertung kann sich damit nur auf die Patienten beziehen, für die wenigstens bei Baseline der Endpunkt vorliegt. Da nicht bekannt ist, aus welchem Grund bestimmte Patienten den Score nicht ausgefüllt hatten und der Anteil dieser Patienten pro Behandlungsgruppe für beide Studien deutlich größer als 5% des IIT-Kollektives war, könnten die Ergebnisse hierfür verzerrt sein. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann hingegen nicht vorliegen, da für die Patienten mit fehlenden Werten gerade keine Ergebnisse vorlagen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der Lebensqualität als mit erhöhtem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen (es wurde die Kategorie „hoch“ gewählt, da sie lt. den Vorgaben hierfür die einzige vorgesehene Alternative zu „niedrig“ ist).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Utility Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	kA	kA	kA	kA	kA
ING114467 (SINGLE)	362	333	0,872±0,191 0,007±0,182	0,869±0,193 0,012±0,209	-0,026 [-0,174-0,123] p=0,736

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid qd	
ING111762 (SAILING)	289	275	0,828±0,232 0,027±0,184	0,835±0,237 0,009±0,226	0,087 [-0,078-0,252] p=0,299

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Der Utility Score des EQ-5D zeigt zu Woche 48 sowohl bei den nicht-vorbehandelten als auch bei den vorbehandelten Patienten kaum Veränderung gegenüber den Werten zu Studienbeginn. Auch zwischen den jeweiligen beiden Therapiearmen sind kaum Unterschiede auszumachen.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Thermometer Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	kA	kA	kA	kA	kA
ING114467 (SINGLE)	359	331	78,214±20,789 6,769±21,076	78,734±21,997 5,903±20,683	0,041 [-0,108-0,191] p=0,586

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	290	275	77,289±23,461 9,883±21,260	79,828±19,879 6,185±20,090	0,178 [0,013-0,344] p=0,034

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Die visuelle Analogskala (Thermometer Score) des EQ-5D zeigt zu Woche 48 bei den vorbehandelten Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG gegenüber RAL (p=0,034). Die Werte des Scores gegenüber Baseline steigen im DTG-Arm stärker an als im RAL-Arm. Im Falle der nicht-vorbehandelten Patienten ist der Unterschied (DTG vs. EFV) geringer und nicht signifikant.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 96 (Utility und Thermometer Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
Utility Score					
ING114467 (SINGLE)	336	301	0,872±0,191 0,018±0,184	0,869±0,193 0,032±0,167	-0,079 [-0,235-0,076] p=0,317
Thermometer Score					
ING114467 (SINGLE)	335	301	78,214±20,789 6,573±23,315	78,734±21,997 6,359±19,181	0,010 [-0,146-0,165] p=0,900

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nach 96 Wochen sind für die nicht-vorbehandelten Patienten kaum Unterschiede in den beiden Scores (Utility Score und visuelle Analogskala) zwischen DTG und EFV zu erkennen.

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

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da für jede Subpopulation (nicht-vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patienten) lediglich eine Studie vorlag.

4.3.1.3.8 Endpunkt „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Der SDM wurde im Rahmen dieser Studie nicht verwendet.
ING114467 (SINGLE)	<p>Der SDM Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Symptom Bother Score: Der Symptom Bother Score kann Werte im Bereich von 0 (keine Symptome) bis 80 (maximale Belastung durch die Symptome) annehmen. Dargestellt wird die mittlere Änderung des Scores zu Woche 48 und 96 jeweils gegenüber Baseline.</p> <p>Symptom Count: Symptom Count kann Werte im Bereich von 0 (keine Symptome) bis 20 (alle Symptome) annehmen. Dargestellt wird die mittlere Änderung des Scores zu Woche 48 und 96 jeweils gegenüber Baseline.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Angaben zu Woche 48 stammen aus dem Studienbericht zu Woche 96.</p>
ING111762 (SAILING)	Der SDM wurde im Rahmen dieser Studie nicht verwendet.

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunktherber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING114467 (SINGLE)	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nicht vollständig umgesetzt, da nicht für alle Patienten Daten bezüglich des Lebensqualitäts-Endpunktes vorlagen. Die Auswertung kann sich damit nur auf die Patienten beziehen, für die wenigstens bei Baseline der Endpunkt vorliegt. Da nicht bekannt ist, aus welchem Grund bestimmte Patienten den Score nicht ausgefüllt hatten und der Anteil dieser Patienten pro Behandlungsgruppe für die Studie deutlich größer als 5% des IIT-Kollektives war, könnten die Ergebnisse hierfür verzerrt sein. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann hingegen nicht vorliegen, da für die Patienten mit fehlenden Werten gerade keine Ergebnisse vorlagen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der Lebensqualität als mit erhöhtem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen (es wurde die Kategorie „hoch“ gewählt, da sie lt. den Vorgaben hierfür die einzige vorgesehene Alternative zu „niedrig“ ist).

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Bother Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	kA	kA	kA	kA	kA
ING114467 (SINGLE)	334	312	12,9±12,03 -1,7±10,98	12,8±12,30 -2,3±9,96	0,057 [-0,097-0,211] p=0,468

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid qd	
ING111762 (SAILING)	kA	kA	kA	kA	kA

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Die Änderung des Symptom Bother Score zu Woche 48 gegenüber Baseline zeigt in der SINGLE-Studie keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Werte des Scores und damit die symptombezogene Belastung gehen sowohl unter DTG als auch unter EFV leicht zurück.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Count)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	kA	kA	kA	kA	kA
ING114467 (SINGLE)	334	312	6,7±5,17 -0,4±5,34	6,5±5,33 -0,8±4,83	0,078 [-0,076-0,233] p=0,319

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	kA	kA	kA	kA	kA

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Die Änderung des Symptom Count zu Woche 48 gegenüber Baseline zeigt in der SINGLE-Studie keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Werte des Scores und damit die von den Patienten berichtete Symptomatik gehen sowohl unter DTG als auch unter EFV leicht zurück.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 96 (Symptom Bother Score und Symptom Count)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
Symptom Bother Score					
ING114467 (SINGLE)	309	276	12,9±12,03 -1,2±11,74	12,8±12,30 -1,7±10,11	0,044 [-0,118-0,206] p=0,596
Symptom Count					
ING114467 (SINGLE)	309	276	6,7±5,17 -0,2±5,74	6,5±5,33 -0,5±4,94	0,056 [-0,106-0,218] p=0,501

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Auch die Änderungen zu Woche 96 gegenüber Baseline des Symptom Bother Score und des Symptom Count zeigt in der SINGLE-Studie keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Therapiearmen. Die Werte der Scores und damit die von den Patienten berichtete symptombezogene Belastung sowie die Symptomatik gehen sowohl unter DTG als auch unter EFV leicht zurück.

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

Es wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt, da lediglich Daten aus einer Studie für die Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten vorlagen.

4.3.1.3.9 Endpunkt „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 4-51: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden.

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

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

Tabelle 4-52: 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei randomisierten und doppelblinden Studien (ING114467 und ING111762), die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte,

die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	0 (0,0)	2 (0,5)	0,20 [0,01-4,21] 0,302

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. RAL
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	354	361	0 (0,0)	3 (0,8)	0,14 [0,01-2,81] 0,201

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Die Mortalität war generell gering in allen drei Studien. Während in den DTG-Armen keine Todesfälle berichtet wurden, verstarben unter EFV zwei Patienten (0,5% in SINGLE) und unter RAL drei Patienten (0,8% in SAILING). Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

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

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse wurden keine Meta-Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

4.3.1.3.10 Endpunkt „Mortalität bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurden.

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für alle drei Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Für die Studie ING112276 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial, jedoch wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	0 (0,0)	3,00 [0,12-75,41] 0,504
ING114467 (SINGLE)	414	419	0 (0,0)	2 (0,5)	0,20 [0,01-4,21] 0,302

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Zwischen Woche 48 und Woche 96 verstarb ein Patient unter DTG in der SPRING-1 Studie. Insgesamt wurden somit bis Woche 96 ein Todesfall unter DTG (2,0% in SPRING-1) und zwei Todesfälle unter EFV (0,5% in SINGLE) berichtet. Die Unterschiede zwischen den jeweiligen Therapiermen sind in beiden Studien nicht statistisch signifikant.

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

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer lediglich geringe

Heterogenität vor ($I^2=29\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

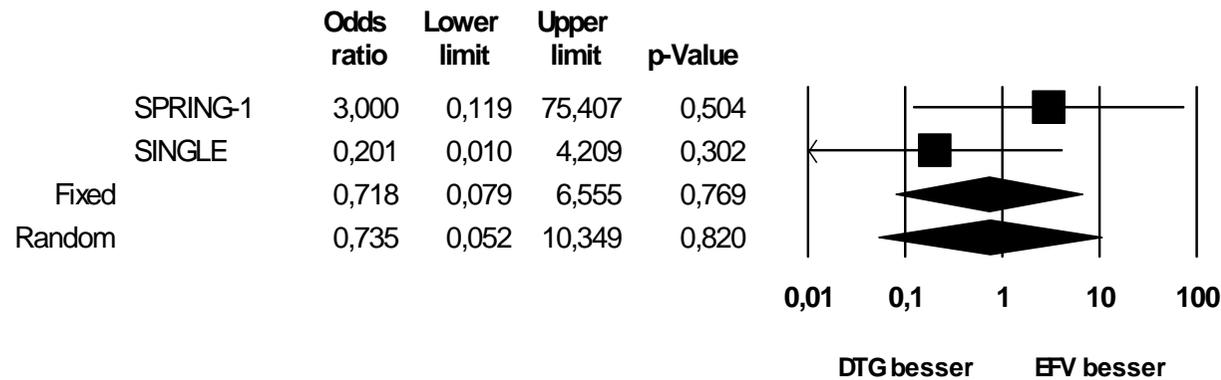
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-57: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

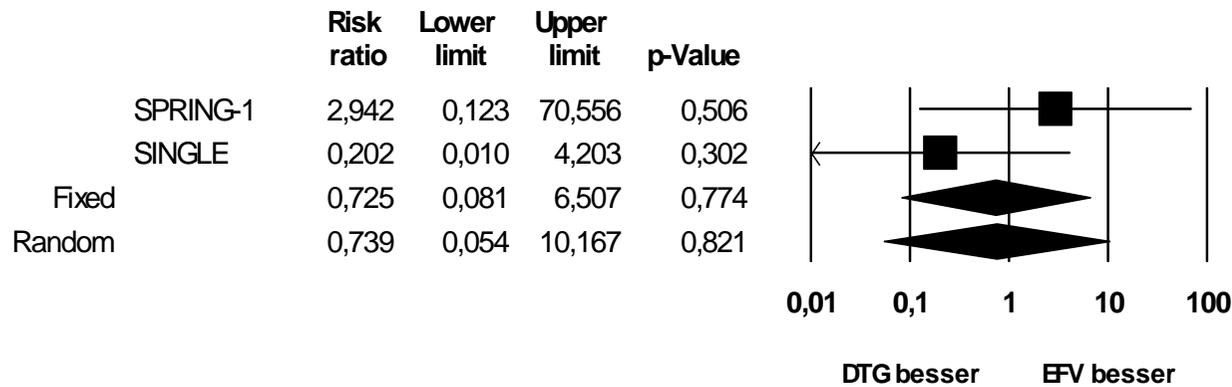
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 29\%$	
Modell mit festen Effekten	0,72 [0,08-6,56] 0,769
Modell mit zufälligen Effekten	0,74 [0,05-10,35] 0,820

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,74 zugunsten von DTG vs. EFV, welches nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 29%



Heterogenität: I Quadrat = 30%

Abbildung 5: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.11 Endpunkt „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 4-58: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-59: 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der

Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	44 (86,3)	44 (88,0)	0,86 [0,27-2,76] 0,796
ING114467 (SINGLE)	414	419	369 (89,1)	387 (92,4)	0,68 [0,42-1,09] 0,109

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	357	362	280 (78,4)	286 (79,0)	0,97 [0,68-1,38] 0,851

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Der Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden ist generell hoch. In beiden Studien treten bei etwas mehr Patienten im EFV- als im DTG-Arm unerwünschte Ereignisse auf (88,0% vs. 86,3% bzw. 92,4% vs. 89,1%). Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden für knapp 80% der Patienten unerwünschte Ereignisse berichtet, im DTG-Arm mit 78,4% etwas weniger als im RAL-Arm (79,0%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

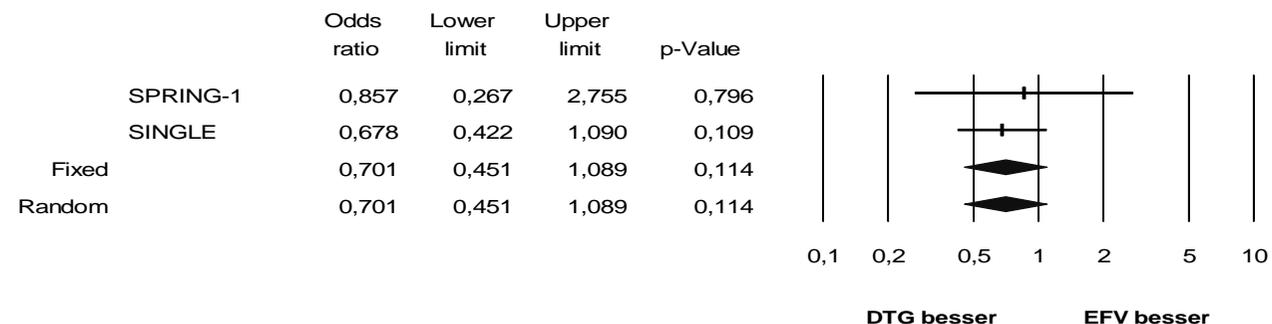
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-61: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

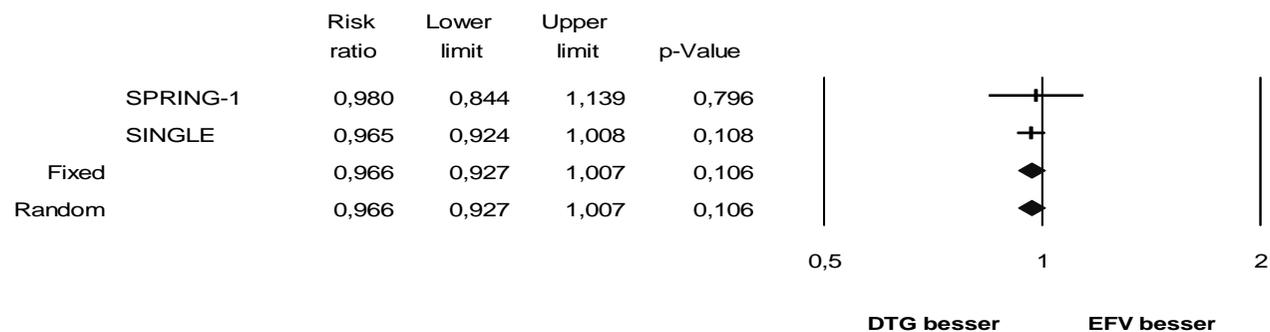
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,70 [0,45-1,09] 0,114
Modell mit zufälligen Effekten	0,70 [0,45-1,09] 0,114

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,70 zugunsten von DTG vs. EFV, welches nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 6: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.12 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ – 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 bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	46 (90,2)	46 (92,0)	0,86 [0,27-2,76] 0,796
ING114467 (SINGLE)	414	419	376 (90,8)	394 (94,0)	0,63 [0,37-1,06] 0,082

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Der Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden ist generell sehr hoch. In beiden Studien ist die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im EFV- höher als im DTG-Arm (92,0% vs. 90,2% bzw. 94,0% vs. 90,8%). Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

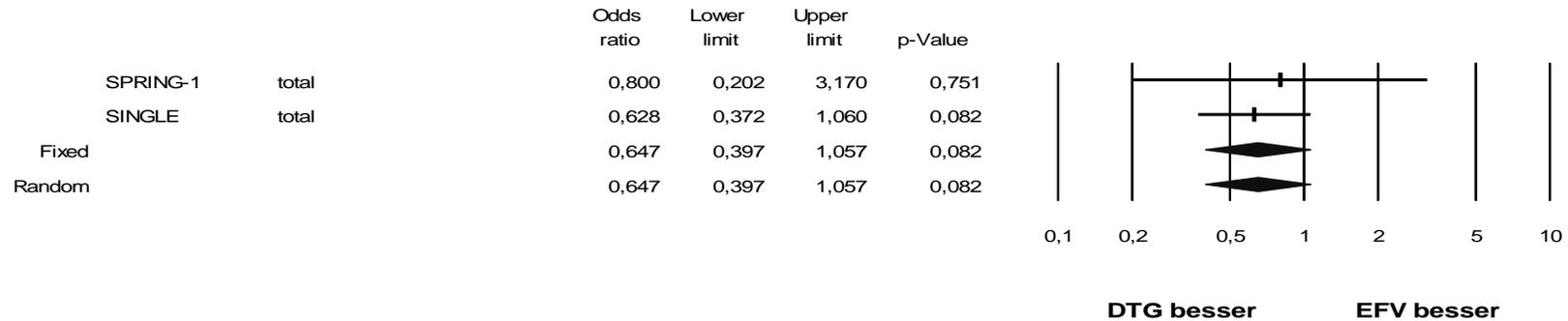
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-65: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

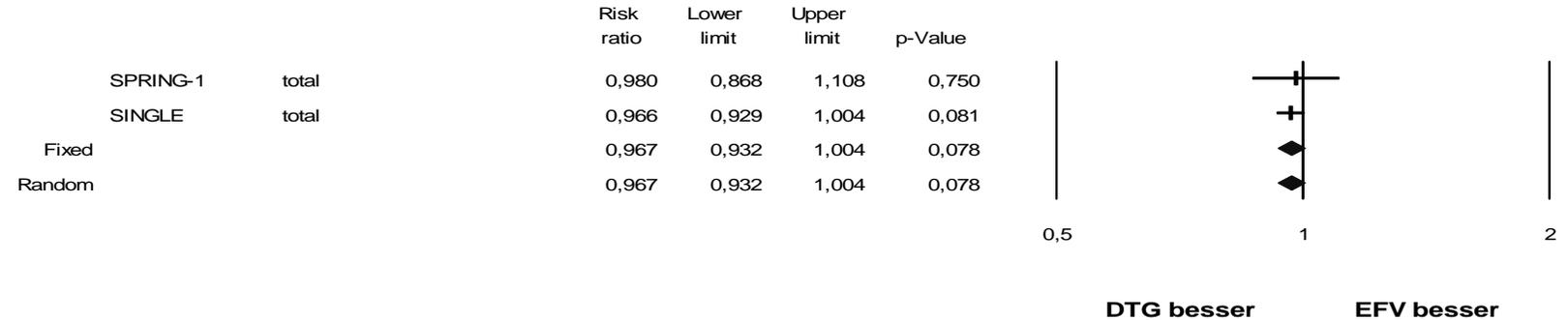
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,65 [0,40-1,06] 0,082
Modell mit zufälligen Effekten	0,65 [0,40-1,06] 0,082

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,65 zugunsten von DTG vs. EFV, welches nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 7: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.13 Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ – 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 „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Tod <p>Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p>
ING114467 (SINGLE)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Vorliegen einer Leberschädigung (in Folge einer Hyperbilirubinämie) • Tod <p>Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p>
ING111762 (SAILING)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Vorliegen einer Leberschädigung (in Folge einer Hyperbilirubinämie) • Tod <p>Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p>

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	4 (7,8)	4 (8,0)	0,98 [0,23-4,15] 0,977
ING114467 (SINGLE)	414	419	37 (8,9)	34 (8,1)	1,11 [0,68-1,81] 0,671

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	33 (9,2)	42 (11,6)	0,80 [0,50-1,29] 0,365

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, für die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 berichtet wurden, ist mit ca. 8-9% für beide Therapiearme vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DTG- und den EFV-Armen vor.

Vorbehandelte Patienten:

Unter RAL wurden für etwas mehr Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet als unter DTG (11,6% vs. 9,2%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

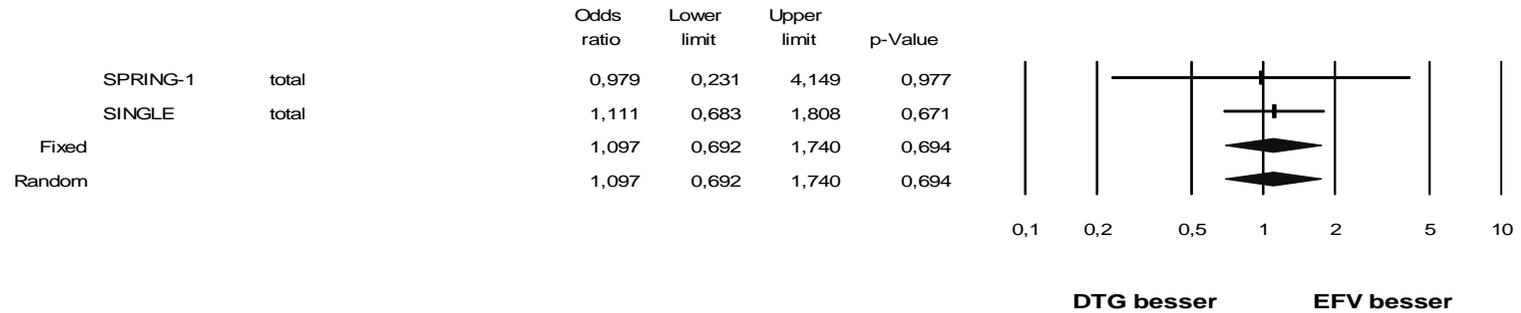
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-69: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

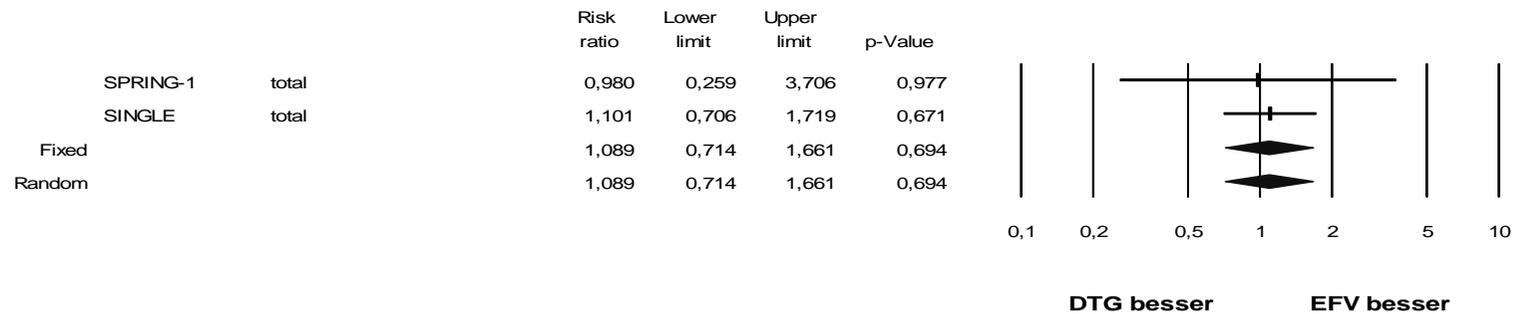
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,10 [0,69-1,74] 0,694
Modell mit zufälligen Effekten	1,10 [0,69-1,74] 0,694

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,10 zugunsten von EFV, welches nicht statistisch signifikant ist ($p=0,694$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 8: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.14 Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ – 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 „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Tod <p>Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p>
ING114467 (SINGLE)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Vorliegen einer Leberschädigung (in Folge einer Hyperbilirubinämie) • Tod <p>Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p>

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	7 (13,7)	7 (14,0)	0,98 [0,32-3,02] 0,968
ING114467 (SINGLE)	414	419	44 (10,6)	50 (11,9)	0,88 [0,57-1,35] 0,552

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, für die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 berichtet wurden, ist in den EFV-Armen etwas höher als in den DTG-Armen (14,0% vs. 13,7% bzw. 11,9% vs. 10,6%). Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

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

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

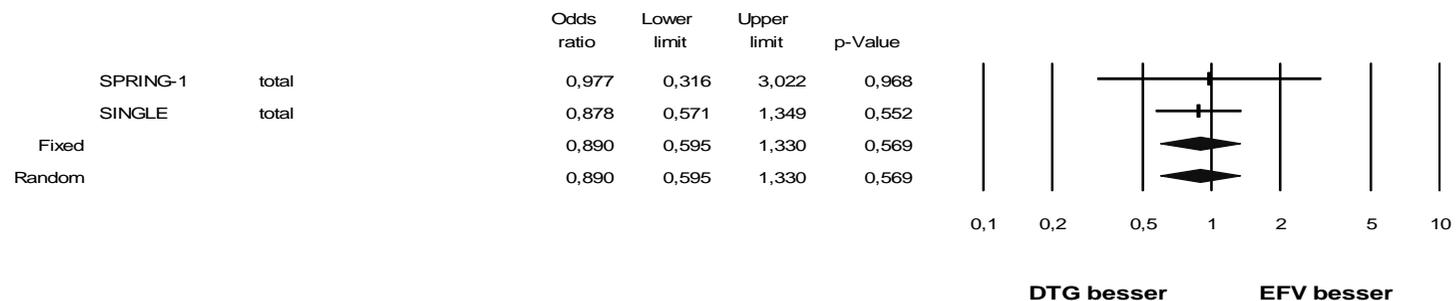
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-73: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

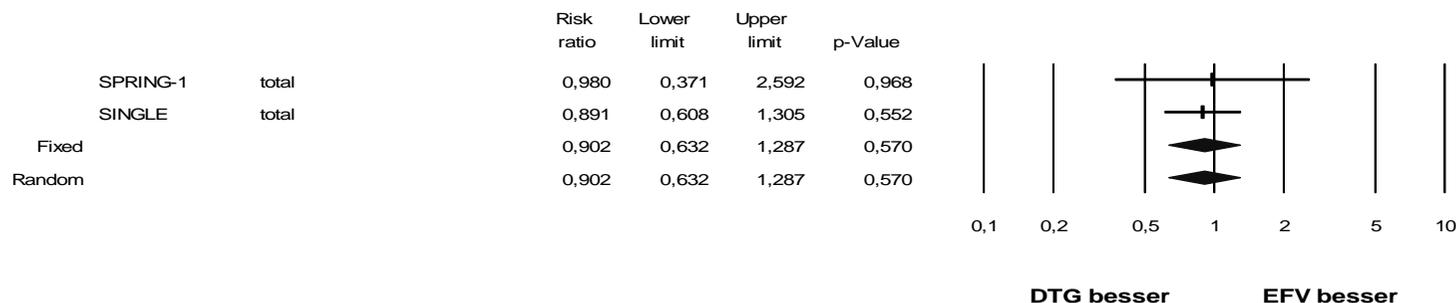
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,89 [0,60-1,33] 0,569
Modell mit zufälligen Effekten	0,89 [0,60-1,33] 0,569

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,89 zugunsten von DTG, welches nicht statistisch signifikant ist ($p=0,569$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 9: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.15 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – 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 bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein

niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	4 (8,0)	0,23 [0,03-2,13] 0,196
ING114467 (SINGLE)	414	419	10 (2,4)	42 (10,0)	0,22 [0,11-0,45] <0,001

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	7 (2,0)	13 (3,6)	0,54 [0,21-1,36] 0,190

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 48 ihre Teilnahme an der Studie beenden, ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (2,0% vs. 8,0% bzw. 2,4% vs. 10,0%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, die in SAILING vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausscheiden, ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (2,0% vs. 3,6%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

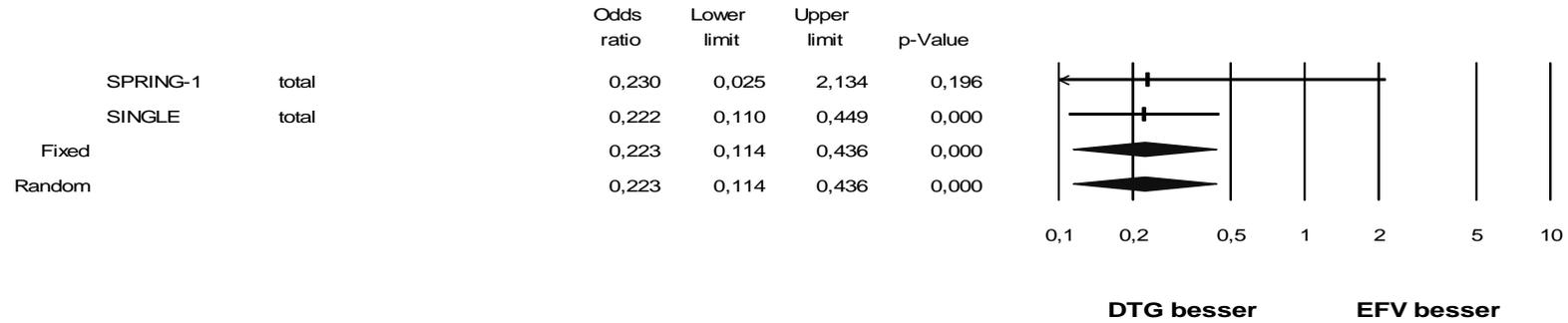
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-77: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

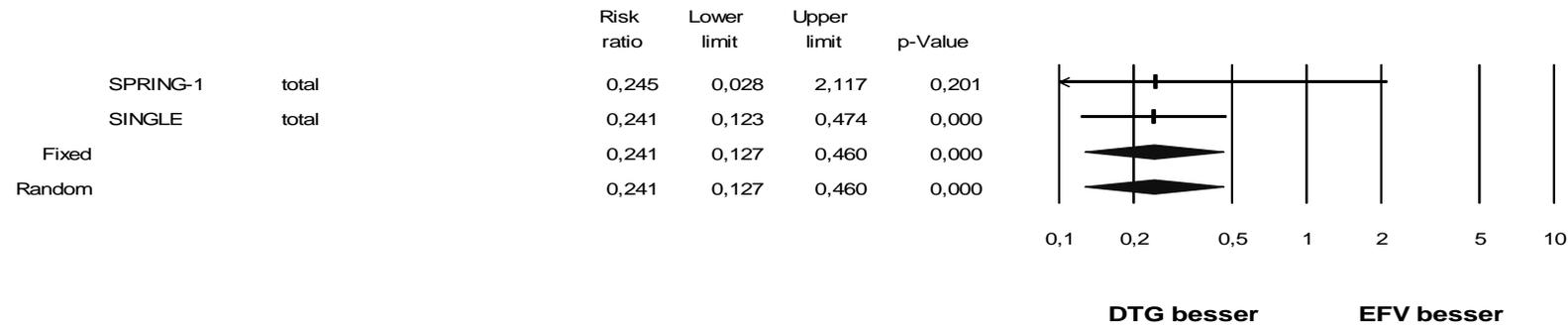
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,22 [0,11-0,44] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,22 [0,11-0,44] <0,001

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,22, welches statistisch signifikant ($p < 0,001$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 10: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.16 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ – 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 bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	5 (10,0)	0,37 [0,07-1,99] 0,245
ING114467 (SINGLE)	414	419	14 (3,3)	52 (12,4)	0,25 [0,14-0,45] <0,001

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 96 ihre Teilnahme an der Studie abbrechen, ist - wie schon in der 48-Wochen-Analyse - unter DTG deutlich geringer als unter EFV (3,9% vs. 10,0% bzw. 3,3% vs. 12,4%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

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

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

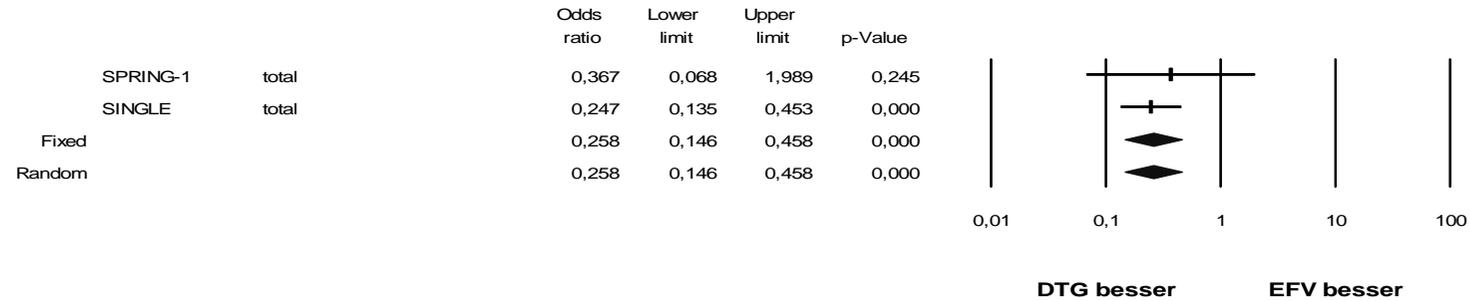
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-81: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

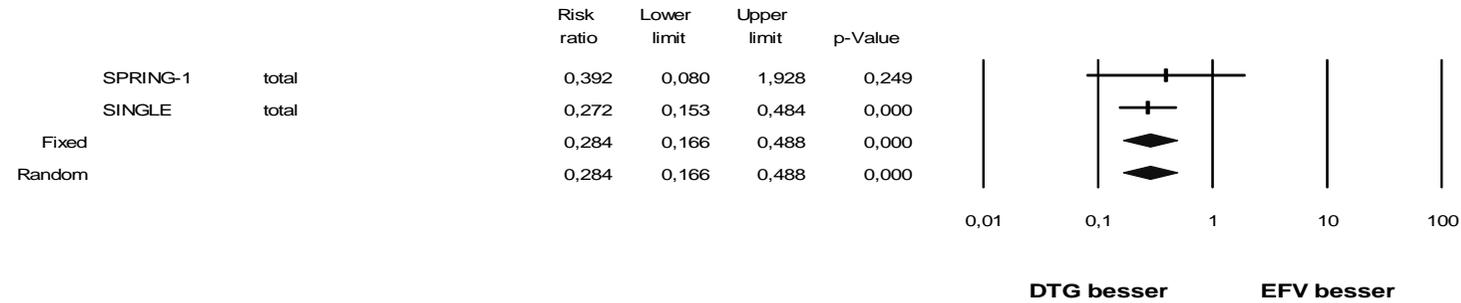
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,26 [0,15-0,46] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,26 [0,15-0,46] <0,001

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,26, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 11: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.17 Endpunkt „Gastrointestinale Störungen 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 4-82: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	17 (33,3)	19 (38,0)	0,82 [0,36-1,84] 0,625
ING114467 (SINGLE)	414	419	180 (43,5)	184 (43,9)	0,98 [0,75-1,29] 0,899
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	134 (37,5)	124 (34,3)	1,15 [0,85-1,57] 0,359

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit gastrointestinalen Störungen bis Woche 48 ist unter DTG etwas geringer als unter EFV (33,3% vs. 38,0% bzw. 43,5% vs. 43,9%). Dieser Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING ist leicht erhöht unter DTG im Vergleich zu RAL (37,5% vs. 34,3%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

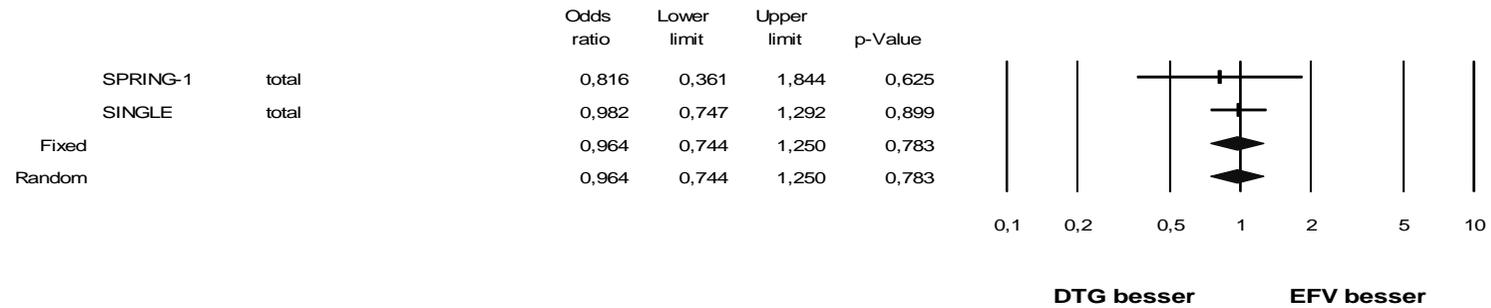
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-85: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

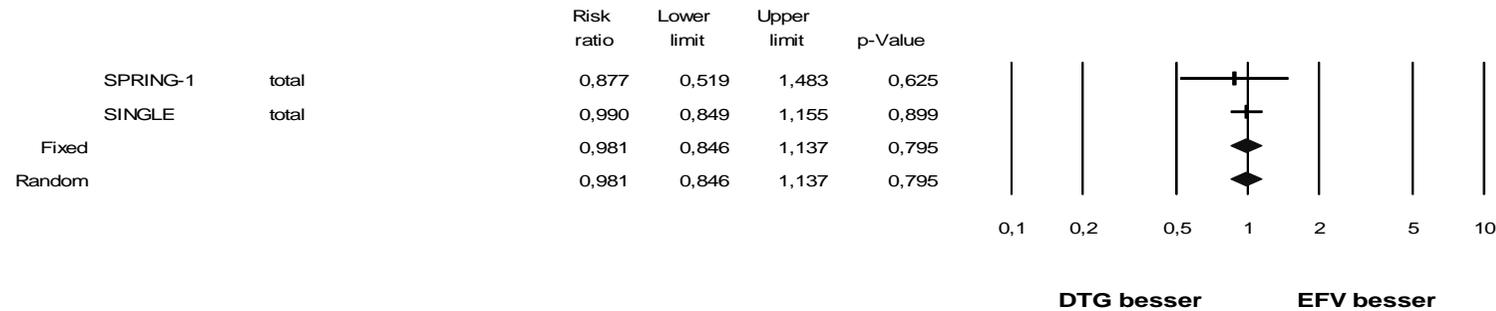
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,96 [0,74-1,25] 0,783
Modell mit zufälligen Effekten	0,96 [0,74-1,25] 0,783

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,96 zugunsten von DTG. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,783$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 12: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.18 Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ – 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 „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	19 (37,3)	21 (42,0)	0,82 [0,37-1,82] 0,626
ING114467 (SINGLE)	414	419	199 (48,1)	199 (47,5)	1,02 [0,78-1,34] 0,868

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Zu Woche 96 ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den Therapiearmen mit DTG bzw. mit EFV zu erkennen. In SPRING-1 ist der Anteil an Patienten mit gastrointestinalen Störungen bis Woche 96 etwas niedriger unter DTG als unter EFV (37,3% vs. 42,0%), in der SINGLE-Studie ist der Anteil unter DTG leicht erhöht (48,1% vs. 47,5%). Der Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

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

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

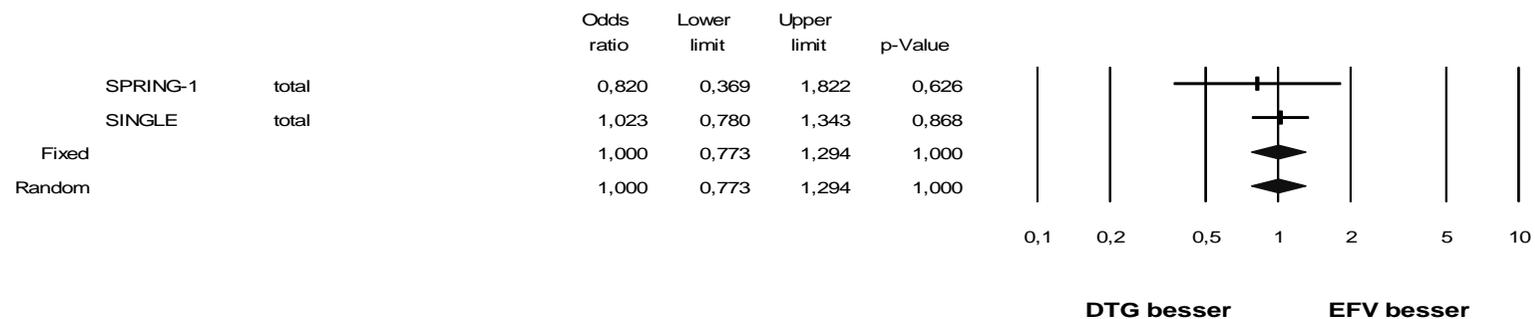
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-89: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

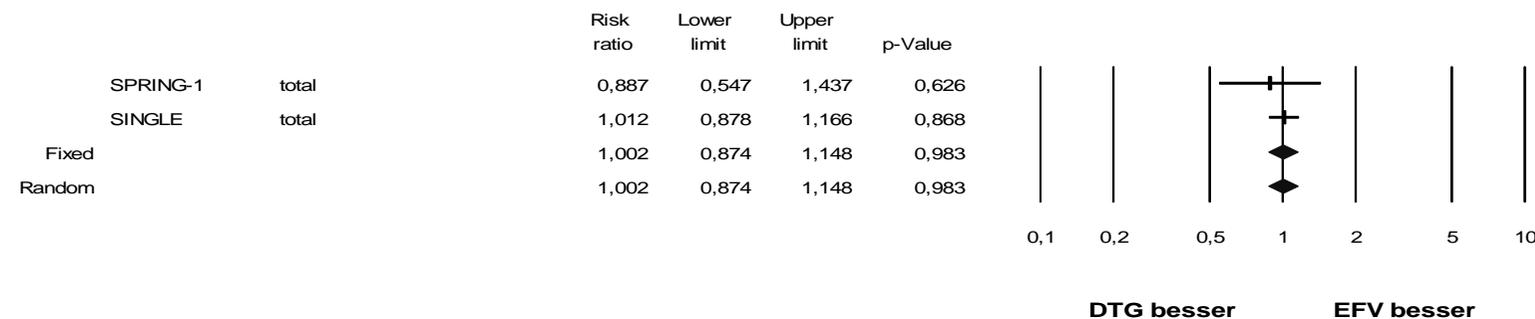
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,00 [0,77-1,29] 1,000
Modell mit zufälligen Effekten	1,00 [0,77-1,29] 1,000

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,00, welches nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 13: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.19 Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen 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 4-90: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 48 dokumentiert wurde.
ING114467 (SINGLE)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 48 dokumentiert wurde.
ING111762 (SAILING)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 48 dokumentiert wurde.

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

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	2 (0,5)	5 (1,2)	0,40 [0,08-2,08] 0,278

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es wurden nur für wenige Patienten Verdachtsfälle auf Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. In SPRING-1 wurden keine solchen Ereignisse gemeldet, in SINGLE etwas mehr im DTG-Arm als unter EFV (0,5% vs. 1,2%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle auf Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

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

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

4.3.1.3.20 Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 96 dokumentiert wurde.
ING114467 (SINGLE)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 96 dokumentiert wurde.

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

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

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	2 (0,5)	5 (1,2)	0,40 [0,08-2,08] 0,278

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden keine neuen Verdachtsfälle auf Hypersensitivitätsreaktionen für die beiden Studien gemeldet. Insgesamt wurden nur für wenige Patienten Verdachtsfälle auf Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 gemeldet. In SPRING-1 wurden keine solchen Ereignisse gemeldet, in SINGLE etwas weniger im DTG-Arm als unter EFV (0,5% vs. 1,2%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

4.3.1.3.21 Endpunkt „Hautausschlag 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 4-96: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst.</p> <p>Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴² ViiV Healthcare 2013) zu finden.</p>
ING114467 (SINGLE)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst.</p> <p>Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴³ ViiV Healthcare 2013) zu finden.</p>
ING111762 (SAILING)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst.</p> <p>Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴⁴ ViiV Healthcare 2013) zu finden.</p>

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	6 (12,0)	0,15 [0,02-1,27] 0,081
ING114467 (SINGLE)	414	419	21 (5,1)	70 (16,7)	0,27 [0,16-0,44] <0,001

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	357	362	21 (5,9)	25 (6,9)	0,84 [0,46-1,53] 0,575

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hautausschlag, der bis Woche 48 auftrat, ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (2,0% vs. 12,0% bzw. 5,1% vs. 16,7%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hautausschlag in SAILING ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (5,9% vs. 6,9%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

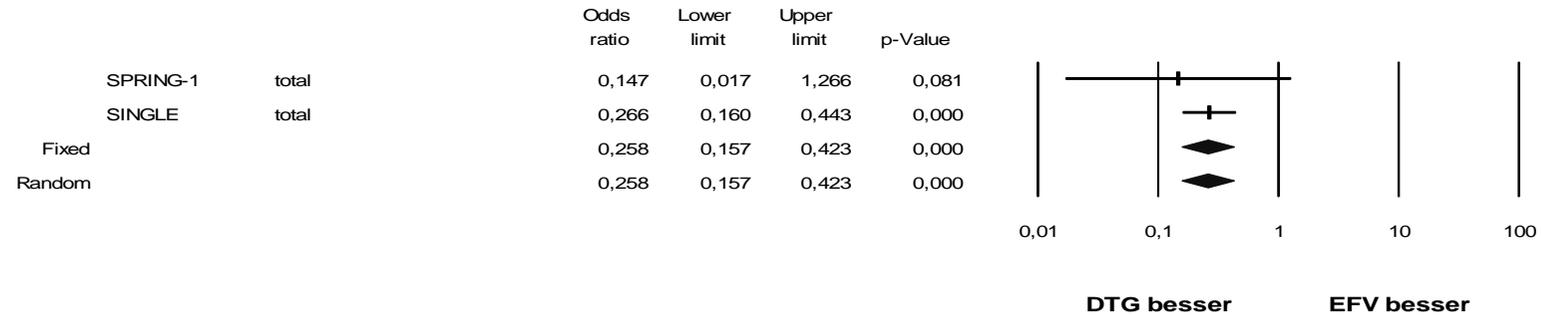
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-99: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

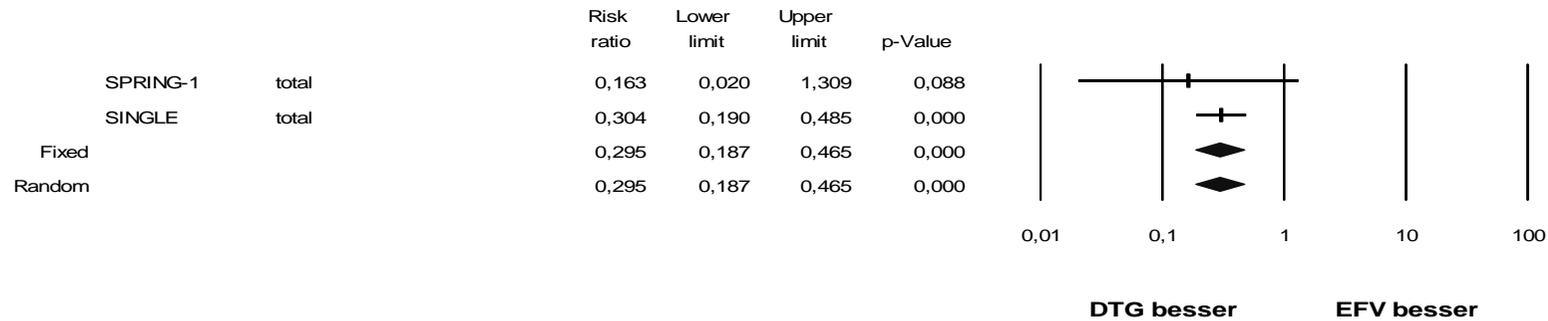
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,26 [0,16-0,42] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,26 [0,16-0,42] <0,001

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,26, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 14: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.22 Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst.</p> <p>Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴² ViiV Healthcare 2013) zu finden.</p>
ING114467 (SINGLE)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden auch alle anderen Arten mit dem Term "Hautausschlag" innerhalb der System Organ Class "Störungen der Haut und des Unterhautgewebes" zusammengefasst.</p> <p>Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴³ ViiV Healthcare 2013) zu finden.</p>

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

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	8 (16,0)	0,21 [0,04-1,07] 0,060
ING114467 (SINGLE)	414	419	29 (7,0)	74 (17,7)	0,35 [0,22-0,55] <0,001

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hautausschlag, der bis Woche 96 auftrat, ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (3,9% vs. 16,0% bzw. 7,0% vs. 17,7%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

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

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

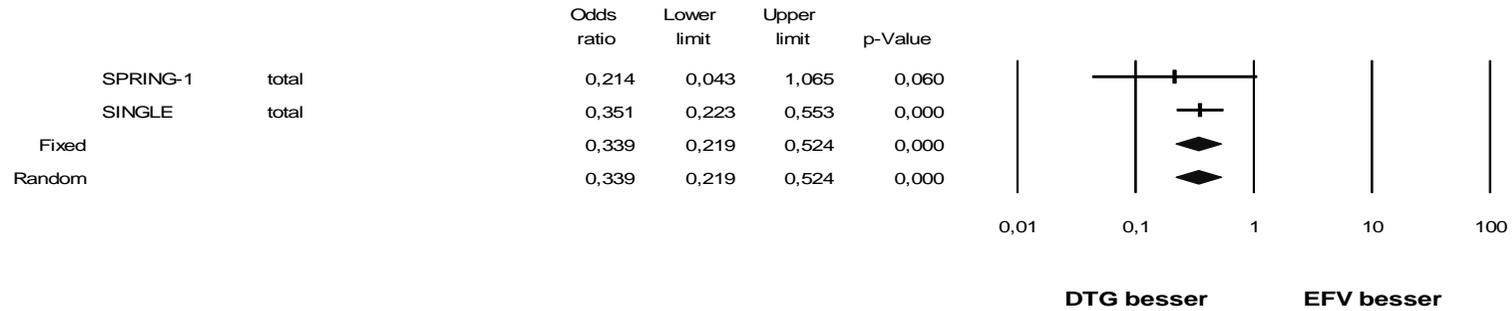
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-103: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

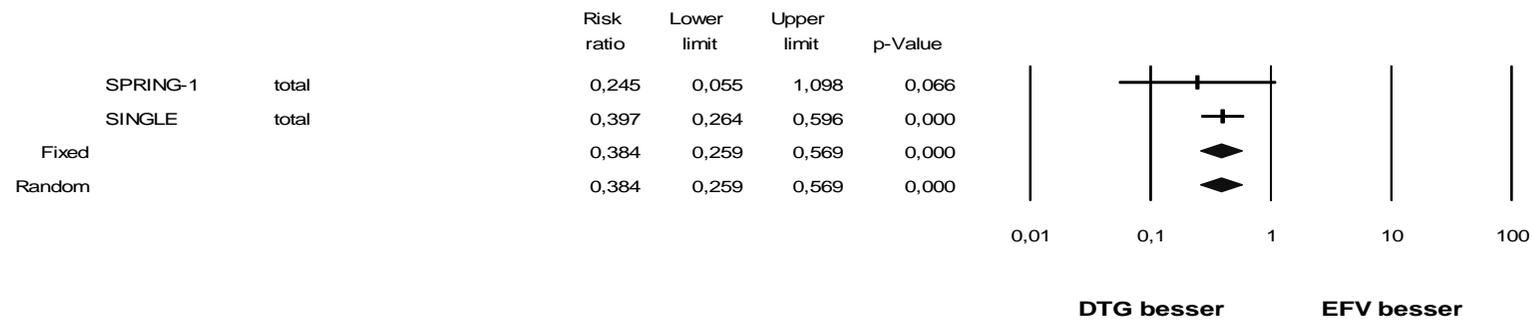
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,34 [0,22-0,52] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,34 [0,22-0,52] <0,001

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,34, welches statistisch signifikant ($p < 0,001$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 15: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.23 Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen 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 4-104: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag.

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

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

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der

Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	3 (6,0)	0,31 [0,03-3,12] 0,322
ING114467 (SINGLE)	414	419	5 (1,2)	15 (3,6)	0,33 [0,12-0,91] 0,033

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	19 (5,3)	11 (3,0)	1,79 [0,84-3,83] 0,131

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hepatobiliären Störungen bis Woche 48 ist unter DTG geringer als unter EFV (2,0% vs. 6,0% bzw. 1,2% vs. 3,6%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p=0,033$).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hepatobiliären Störungen in SAILING ist etwas höher unter DTG als unter RAL (5,3% vs. 3,0%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

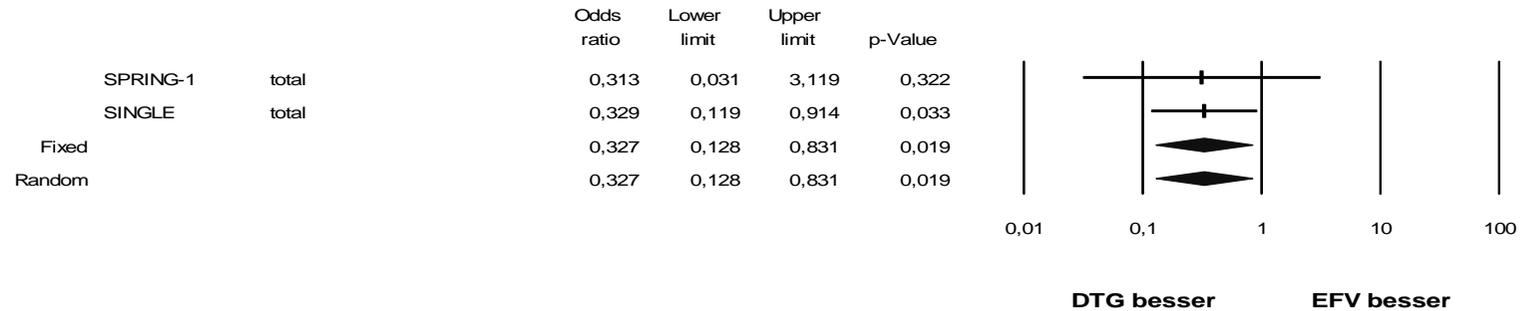
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-107: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

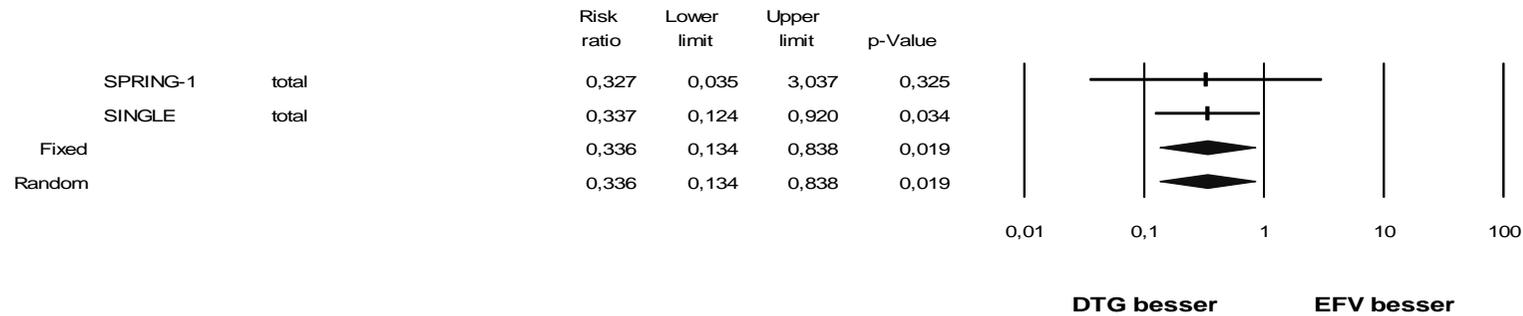
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,33 [0,13-0,83] 0,019
Modell mit zufälligen Effekten	0,33 [0,13-0,83] 0,019

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,33 zugunsten von DTG, welches statistisch signifikant ist ($p=0,019$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 16: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.24 Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴² ViiV Healthcare 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 mind. ein ALT-Laborwert (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 3-fach über dem Normalwert lag.

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

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

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	5 (10,0)	0,37 [0,07-1,99] 0,245
ING114467 (SINGLE)	414	419	7** (1,7)	17 (4,1)	0,41 [0,17-0,99] 0,048

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

** Angabe aus Tabelle 8.57 im Studienbericht (da Tippfehler in Tabelle 39 enthalten)

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Hepatobiliären Störungen bis Woche 96 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (3,9% vs. 10,0% bzw. 1,7% vs. 4,1%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant (p=0,048).

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

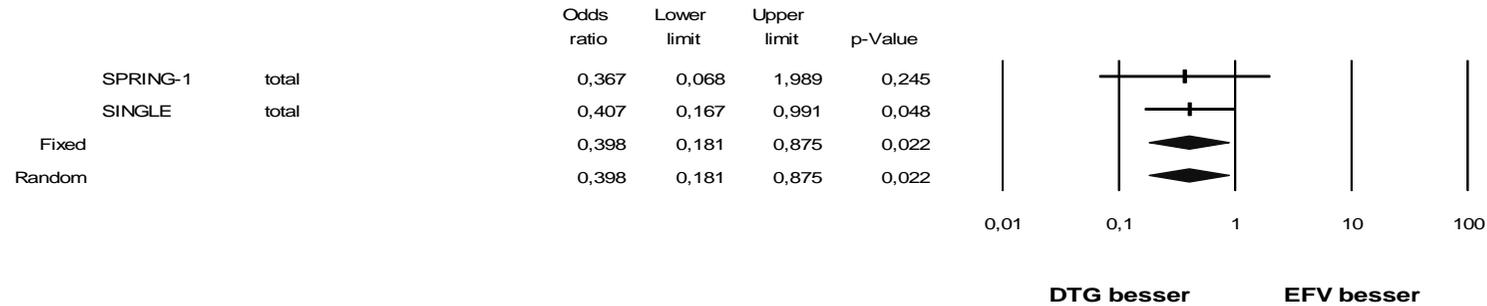
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-111: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

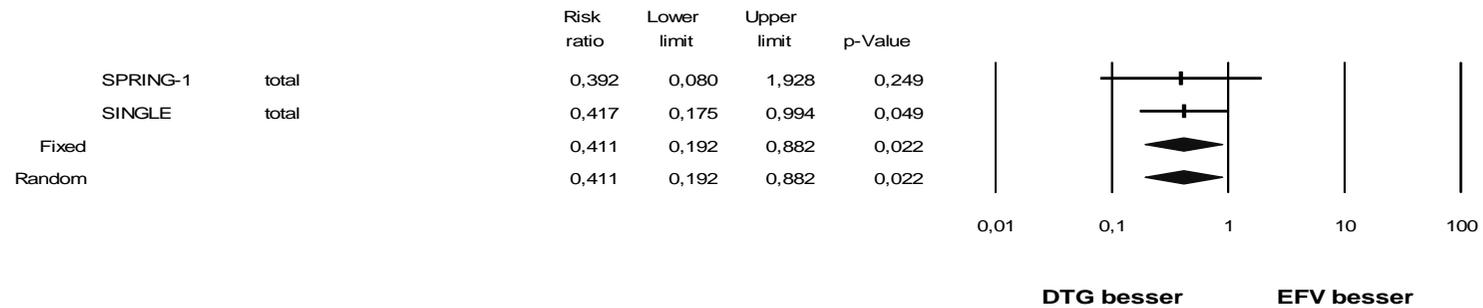
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,40 [0,18-0,88] 0,022
Modell mit zufälligen Effekten	0,40 [0,18-0,88] 0,022

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,40, welches statistisch signifikant ($p=0,022$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 17: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.25 Endpunkt „Renale Störungen 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 4-112: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴² ViiV Healthcare 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴⁴ ViiV Healthcare 2013) zu finden.

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

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

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	5 (1,2)	3 (0,7)	1,70 [0,40-7,14] 0,472
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	10 (2,8)	16 (4,4)	0,62 [0,28-1,39] 0,249

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit renalen Störungen bis Woche 48 ist sehr gering - sowohl unter DTG als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, betragen die Raten in SINGLE 1,2% unter DTG bzw. 0,7% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit renalen Störungen bis Woche 48 ist in SAILING etwas niedriger unter DTG als unter RAL (2,8% vs. 4,4%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

4.3.1.3.26 Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag. Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴² ViiV Healthcare 2013) zu finden.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 mind. ein Wert des Albumin/Kreatinin Verhältnisses (Zentrallabor) dokumentiert wurde, der mind. 10-fach über dem Normalwert lag.

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

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

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	6 (1,4)	5 (1,2)	1,22 [0,37-4,02] 0,747

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit renalen Störungen bis Woche 96 ist sehr gering - sowohl unter DTG als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, sind die Raten in SINGLE vergleichbar mit 1,4% unter DTG bzw. 1,2% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

4.3.1.3.27 Endpunkt „Torsade de Pointes 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 4-118: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird.</p> <p>In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁵FDA 2005) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.</p> <p>Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴²ViiV Healthcare 2013) zu finden.</p>
ING114467 (SINGLE)	<p>Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird.</p> <p>In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁵FDA 2005) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.</p>
ING111762 (SAILING)	<p>Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird.</p> <p>In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁵FDA 2005) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.</p>

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

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

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	8 (1,9)	7 (1,7)	1,16 [0,42-3,23] 0,777

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	357	362	1 (0,3)	3 (0,8)	0,34 [0,04-3,25] 0,346

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Torsade de Pointes Ereignissen bis Woche 48 ist sehr gering - sowohl unter DTG als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, betragen die Raten in SINGLE 1,9% unter DTG bzw. 1,7% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Torsade de Pointes Ereignissen bis Woche 48 ist in SAILING etwas niedriger unter DTG als unter RAL (0,3% vs. 0,8%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

4.3.1.3.28 Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	<p>Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 96 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird.</p> <p>In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁵ FDA 2005) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.</p> <p>Dieser Endpunkt wurde dieser Operationalisierung folgend für diese Studie post hoc ausgewertet, die Ergebnisse sind in den Subgruppen-Analysen (⁴² ViiV Healthcare 2013) zu finden.</p>
ING114467 (SINGLE)	<p>Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 96 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird.</p> <p>In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁵ FDA 2005) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.</p>

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

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

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-123: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	4** (1,0)	8** (1,9)	0,50 [0,15-1,68] 0,262

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

** Im Vergleich zur 48 Wochen-Analyse sind bis Woche 96 weniger Ereignisse berichtet. Diese Änderungen beruhen auf der nachträglichen Bewertung der individuellen Patientendaten, in deren Folge 5 Ereignisse (DTG: 4, Atripla: 1) nicht als ventrikuläre Tachykardien bestätigt wurden und somit gemäß der ICH E14 Definition nicht als Torsade de Pointes gezählt wurden. Zwischen Woche 48 und 96 sind indessen 2 neue Ereignisse unter Atripla aufgetreten, keine unter Dolutegravir.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Torsade de Pointes Ereignissen bis Woche 96 ist sehr gering - sowohl unter DTG als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, betragen die Raten in SINGLE 1,0% unter DTG bzw. 1,9% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

4.3.1.3.29 Endpunkt „ZNS Störungen 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 4-124: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein

niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-126: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	12 (23,5)	20 (40,0)	0,46 [0,20-1,09] 0,078
ING114467 (SINGLE)	414	419	111 (26,8)	212 (50,6)	0,36 [0,27-0,48] <0,001
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	57 (16,0)	71 (19,6)	0,78 [0,53-1,14] 0,202

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit ZNS Störungen bis Woche 48 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (23,5% vs. 40,0% bzw. 26,8% vs. 50,6%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit ZNS Störungen bis Woche 48 in SAILING ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (16,0% vs. 19,6%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

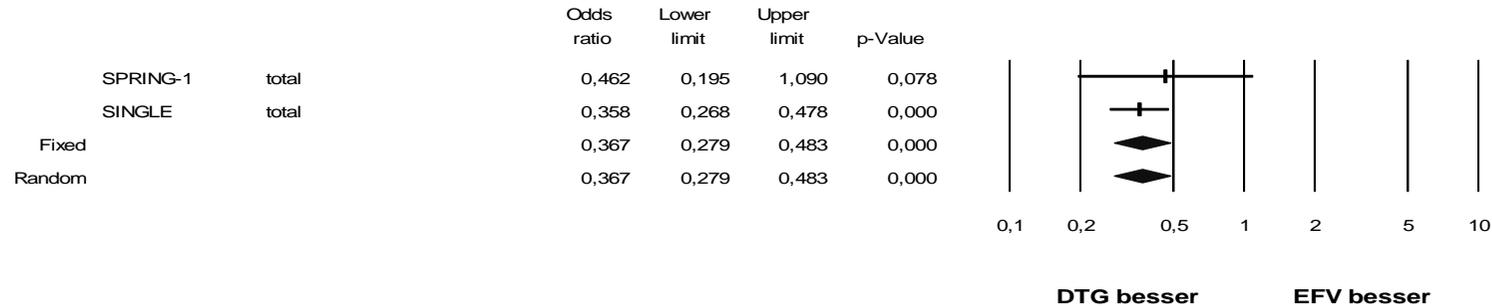
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-127: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

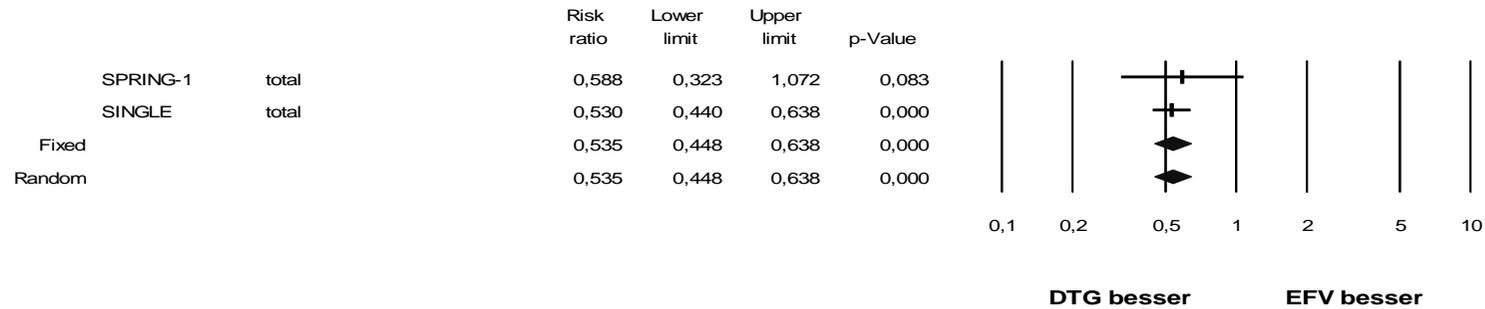
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,37 [0,28-0,48] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,37 [0,28-0,48] <0,001

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,37, welches statistisch signifikant ($p < 0,001$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 18: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.30 Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-130: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	13 (25,5)	21 (42,0)	0,47 [0,20-1,10] 0,082
ING114467 (SINGLE)	414	419	121 (29,2)	225 (53,7)	0,36 [0,27-0,47] <0,001

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit ZNS Störungen bis Woche 96 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (25,5% vs. 42,0% bzw. 29,2% vs. 53,7%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

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

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

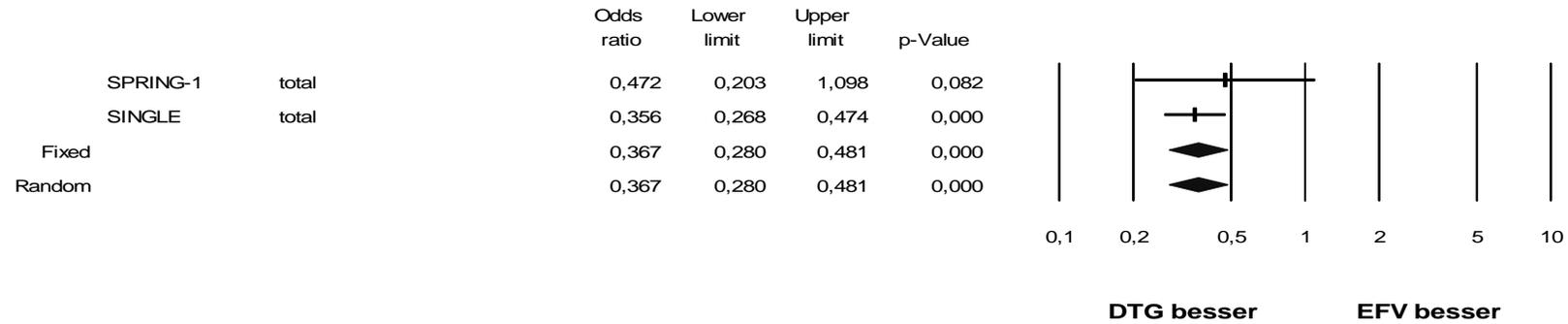
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-131: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

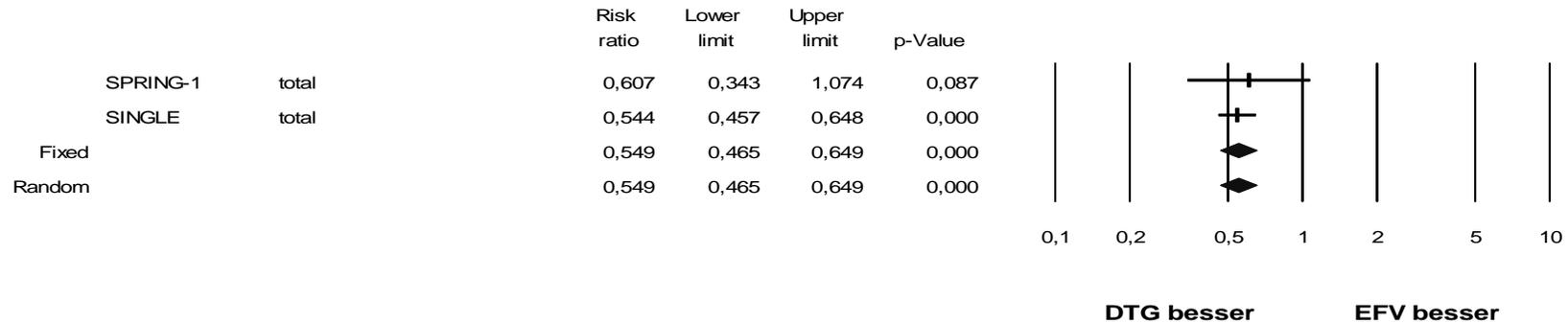
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,37 [0,28-0,48] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,37 [0,28-0,48] <0,001

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,37, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 19: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.31 Endpunkt „Psychiatrische Störungen 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 4-132: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	6 (11,8)	14 (28,0)	0,42 [0,18-1,01] 0,052
ING114467 (SINGLE)	414	419	125 (30,2)	168 (40,1)	0,75 [0,62-0,91] 0,003
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	40 (11,2)	32 (8,8)	1,27 [0,82-1,97] 0,292

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Psychiatrischen Störungen bis Woche 48 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (11,8% vs. 28,0% bzw. 30,2% vs. 40,1%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p=0,003$), während in SPRING-1 die statistische Signifikanz nur knapp verfehlt wird.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Psychiatrischen Störungen bis Woche 48 ist in SAILING etwas höher unter DTG als unter RAL (11,2% vs. 8,8%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=23,0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

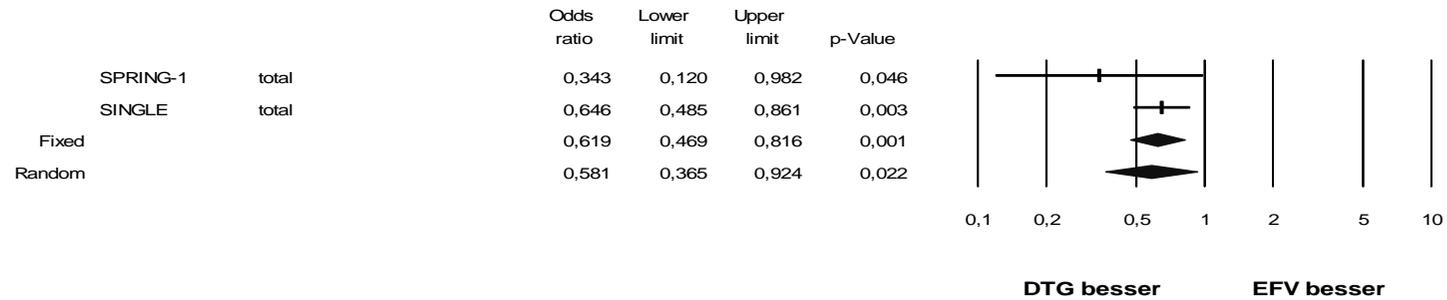
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-135: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

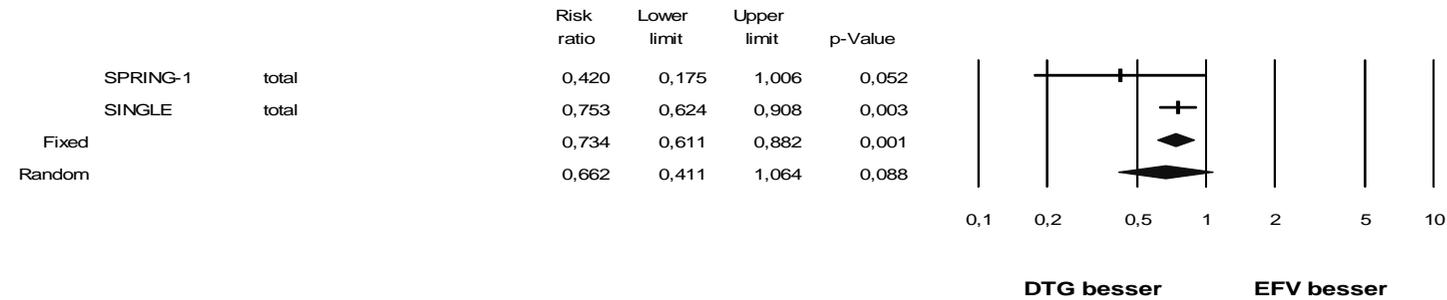
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 23,0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,62 [0,47-0,82] 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,58 [0,37-0,92] 0,022

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

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 0,58, welches statistisch signifikant ($p=0,022$) zugunsten von DTG ist.



Heterogenität: I Quadrat = 23,0%



Heterogenität: I Quadrat = 39,0%

Abbildung 20: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.32 Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Psychiatrische Erkrankungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Psychiatrische Erkrankungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-138: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	10 (19,6)	19 (38,0)	0,40 [0,16-0,98] 0,044
ING114467 (SINGLE)	414	419	144 (34,8)	178 (42,5)	0,72 [0,55-0,96] 0,023

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Psychiatrischen Störungen bis Woche 96 ist unter DTG deutlich geringer als unter EFV (19,6% vs. 38,0% bzw. 34,8% vs. 42,5%). Dieser Unterschied ist in beiden Studien statistisch signifikant (p=0,044 bzw. p=0,023).

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=35,3\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

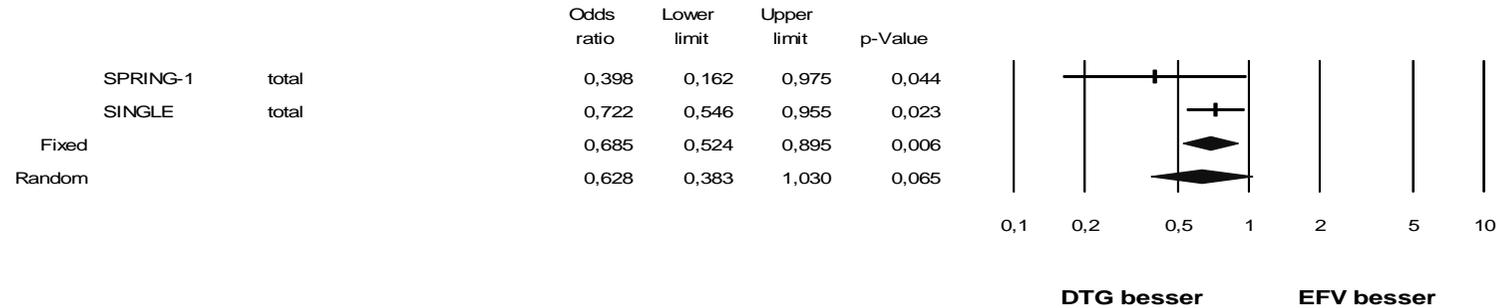
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-139: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

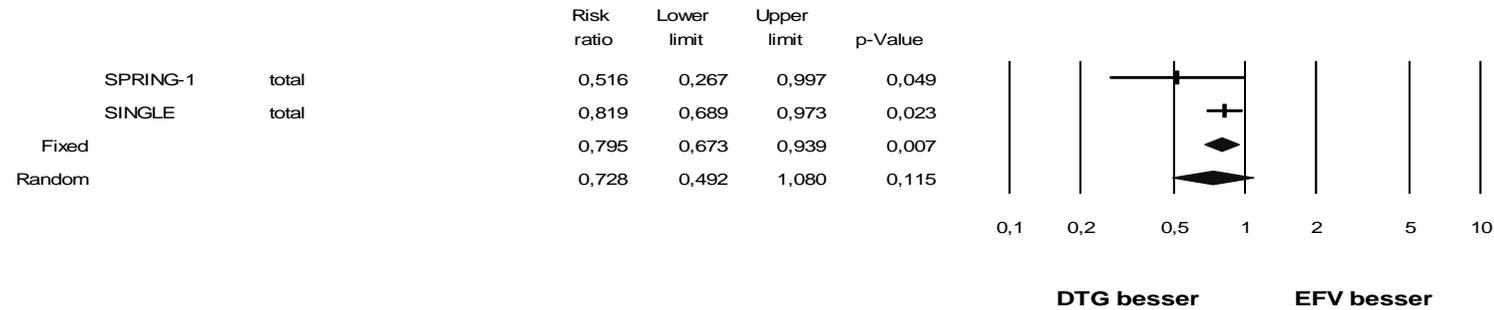
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 35,3\%$	
Modell mit festen Effekten	0,69 [0,52-0,90] 0,006
Modell mit zufälligen Effekten	0,63 [0,38-1,03] 0,065

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

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 0,63, welches die statistische Signifikanz knapp verfehlt. Der Effektschätzer im Modell mit festen Effekten hingegen ist statistisch signifikant ($p=0,006$).



Heterogenität: I Quadrat = 35,3%



Heterogenität: I Quadrat = 43,3%

Abbildung 21: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.33 Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes 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 4-140: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	9 (17,6)	10 (20,0)	0,86 [0,32-2,33] 0,762
ING114467 (SINGLE)	414	419	84 (20,3)	82 (19,6)	1,05 [0,75-1,47] 0,795
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	51 (14,3)	72 (19,9)	0,67 [0,45-0,995] 0,047

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 ist vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (17,6% vs. 20,0% bzw. 20,3% vs. 19,6%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING mit Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (14,3% vs. 19,9%). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,047$).

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

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

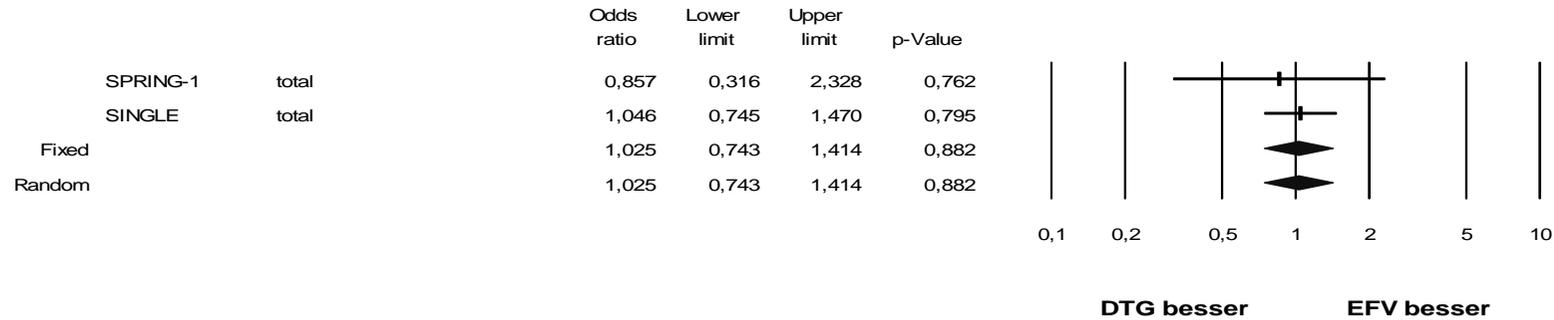
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-143: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

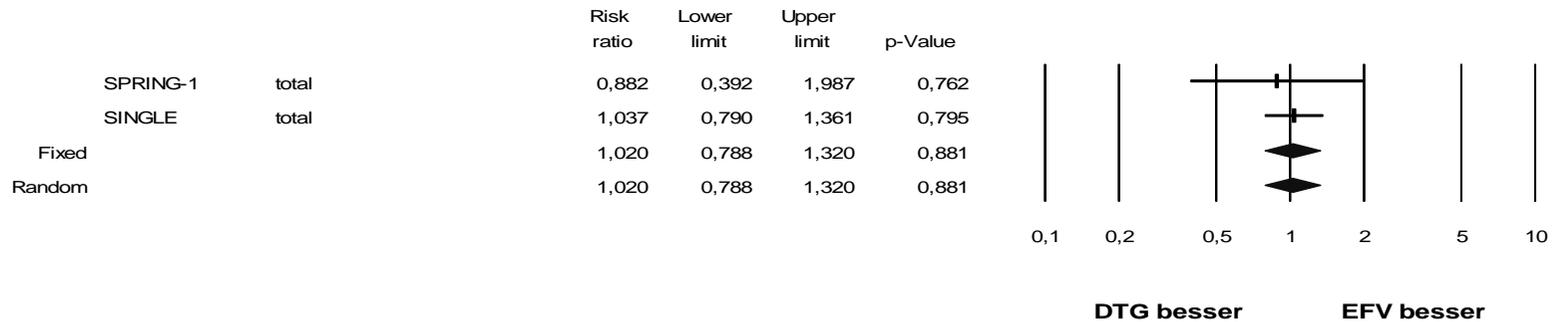
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,03 [0,74-1,41] 0,882
Modell mit zufälligen Effekten	1,03 [0,74-1,41] 0,882

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,03. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,882$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 22: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.34 Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu

diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	13 (25,5)	12 (24,0)	1,08 [0,44-2,68] 0,862
ING114467 (SINGLE)	414	419	109 (26,3)	93 (22,2)	1,16 [0,84-1,60] 0,361

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96 ist leicht höher unter DTG als unter EFV (25,5% vs. 24,0% bzw. 26,3% vs. 22,2%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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

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

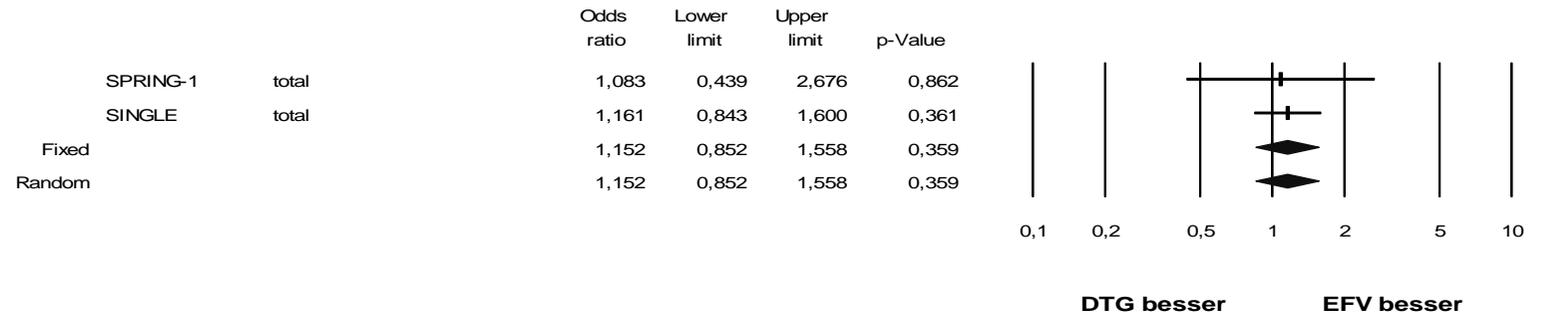
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-147: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

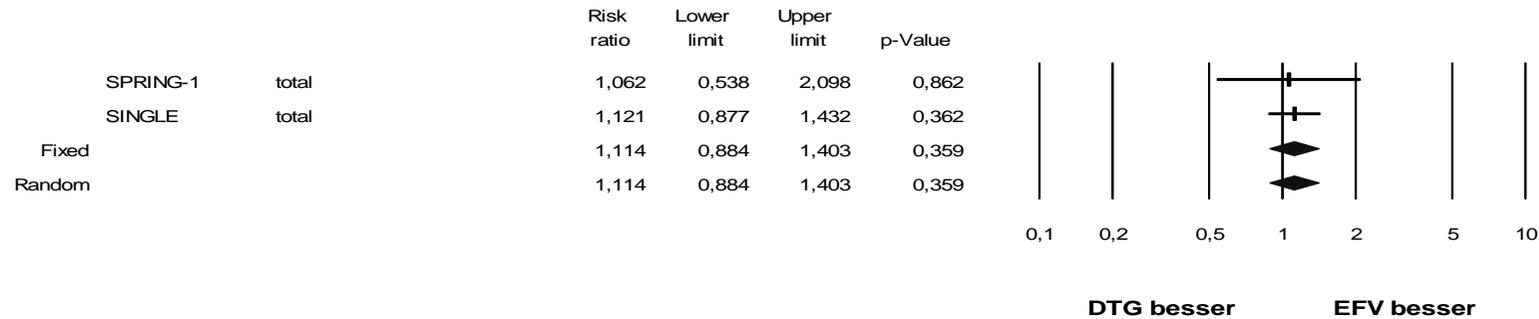
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,15 [0,85-1,56] 0,359
Modell mit zufälligen Effekten	1,15 [0,85-1,56] 0,359

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,15 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,359$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 23: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.35 Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen 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 4-148: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert DTG vs. EFV
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	1 (2,0)	1 (2,0)	1,98 [0,06-16,11] 0,989
ING114467 (SINGLE)	414	419	9 (2,2)	6 (1,4)	1,53 [0,54-4,34] 0,424
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	8 (2,2)	13 (3,1)	0,62 [0,25-1,50] 0,287

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit kardiovaskulären Störungen bis Woche 48 ist insgesamt niedrig und vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (2,0% vs. 2,0% bzw. 2,2% vs. 1,4%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING mit kardiovaskulären Störungen bis Woche 48 ist etwas niedriger unter DTG als unter RAL (2,2% vs. 3,1%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

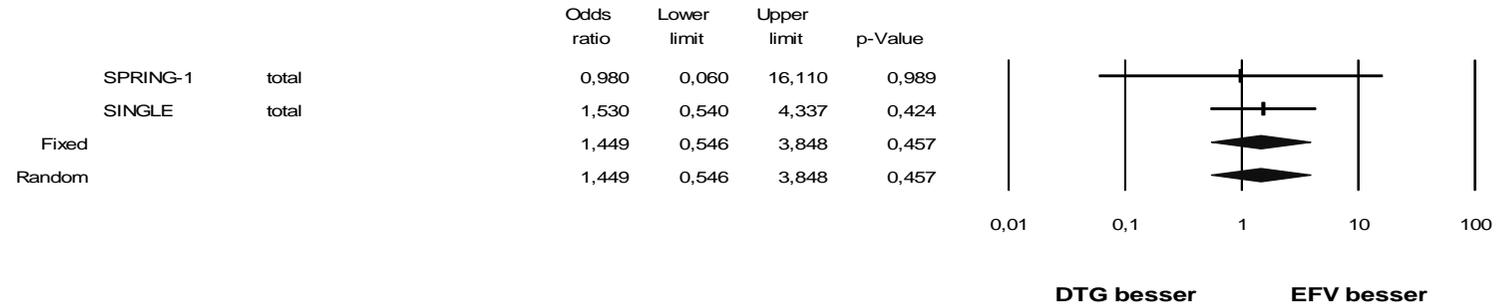
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-151: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

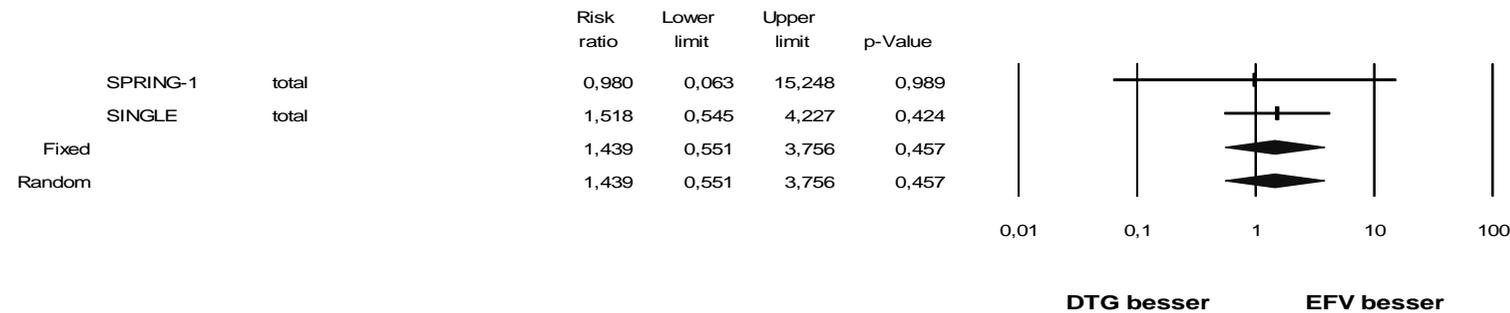
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,45 [0,55-3,85] 0,457
Modell mit zufälligen Effekten	1,45 [0,55-3,85] 0,457

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,45 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,457$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 24: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.36 Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-152: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	1 (2,0)	2,00 [0,18-22,78] 0,577
ING114467 (SINGLE)	414	419	11 (2,7)	8 (1,9)	1,40 [0,56-3,52] 0,472

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit kardiovaskulären Störungen bis Woche 96 ist insgesamt niedrig und vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (3,9% vs. 2,0% bzw. 2,7% vs. 1,9%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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

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

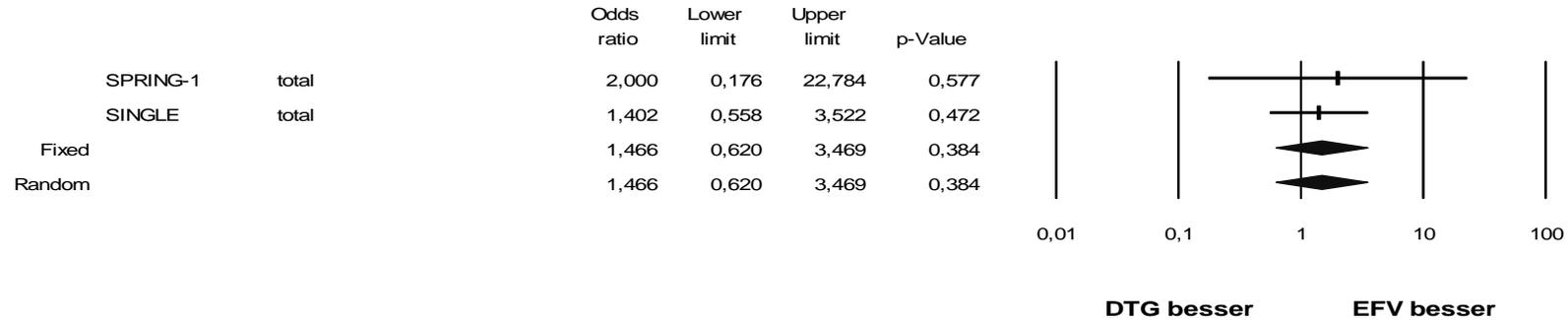
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-155: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

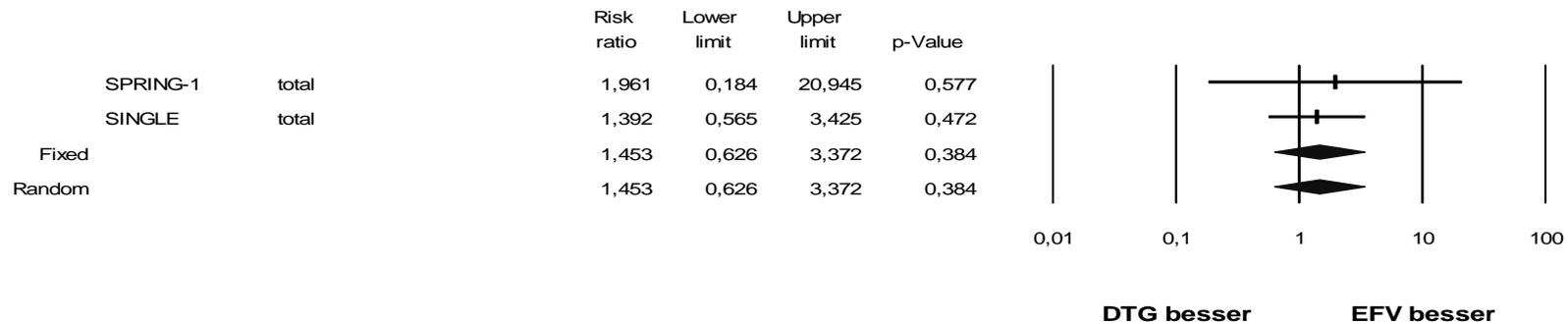
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,47 [0,62-3,47] 0,384
Modell mit zufälligen Effekten	1,47 [0,62-3,47] 0,384

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 1,47 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,384$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 25: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.37 Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 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 4-156: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	1 (2,0)	2,00 [0,18-22,78] 0,577
ING114467 (SINGLE)	414	419	22 (5,3)	37 (8,8)	0,58 [0,34-1,0004] 0,0502

Vorbehandelte Patienten					
-------------------------	--	--	--	--	--

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	18 (5,0)	14 (3,9)	1,32 [0,65-2,70] 0,446

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 ist in SPRING-1 vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (3,9% vs. 2,0%). In SINGLE ist die Rate unter DTG etwas niedriger als unter EFV (5,3% vs. 8,8%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 ist leicht erhöht unter DTG im Vergleich zum RAL-Arm (5,0% vs. 3,9%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

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

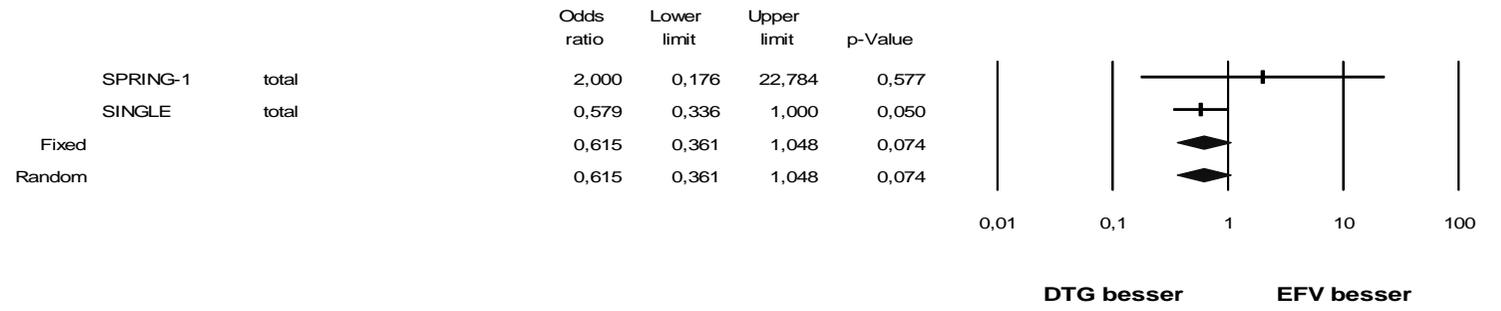
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-159: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

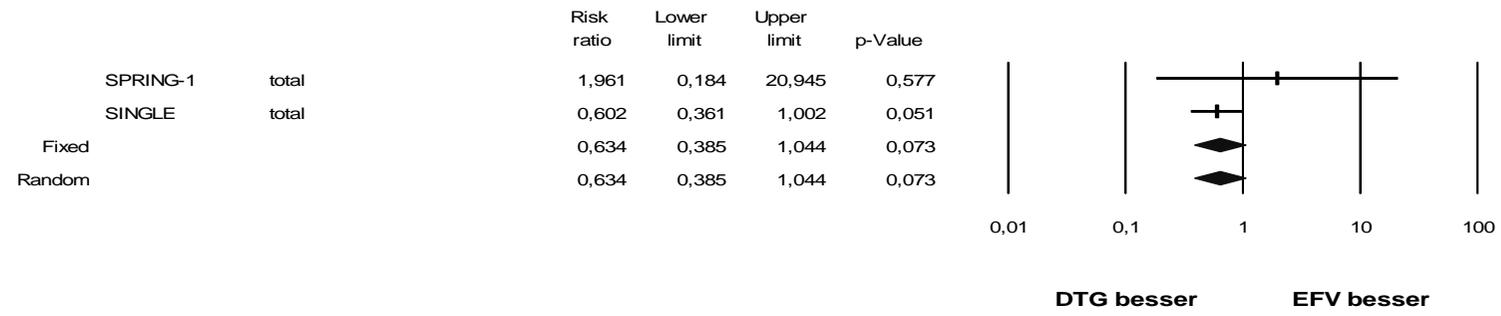
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,52 [0,36-1,05] 0,074
Modell mit zufälligen Effekten	0,52 [0,36-1,05] 0,074

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

Die Meta-Analyse ergibt ein Odds Ratio von 0,52 zugunsten von DTG. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,074$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 26: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.38 Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-160: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-161: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest

einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	5 (9,8)	2 (4,0)	2,61 [0,48-14,12] 0,266
ING114467 (SINGLE)	414	419	40 (9,7)	42 (10,0)	0,96 [0,61-1,52] 0,861

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96 ist in SPRING-1 etwas höher untere DTG als unter EFV (9,8% vs. 4,0%). In SINGLE ist die Rate vergleichbar für beide Studienarme (9,7% vs. 10,0%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=20,3\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

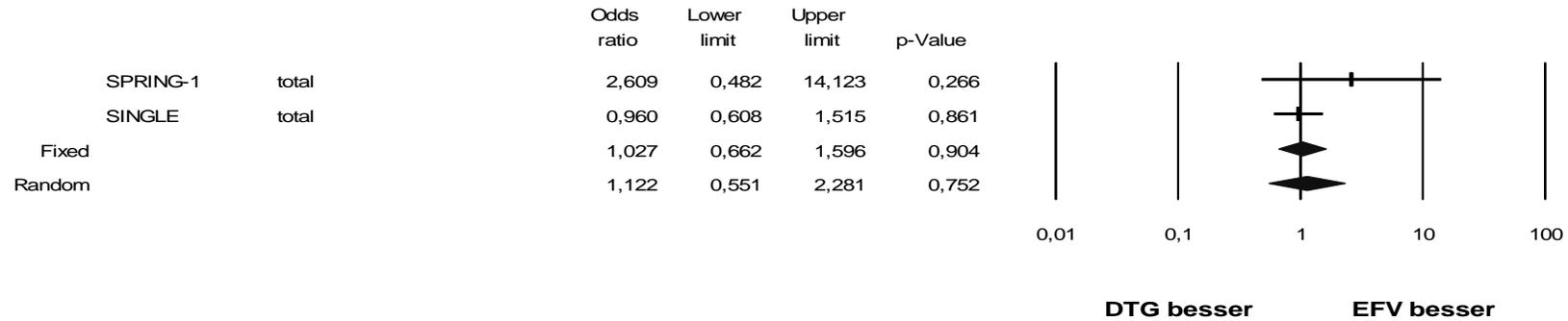
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-163: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

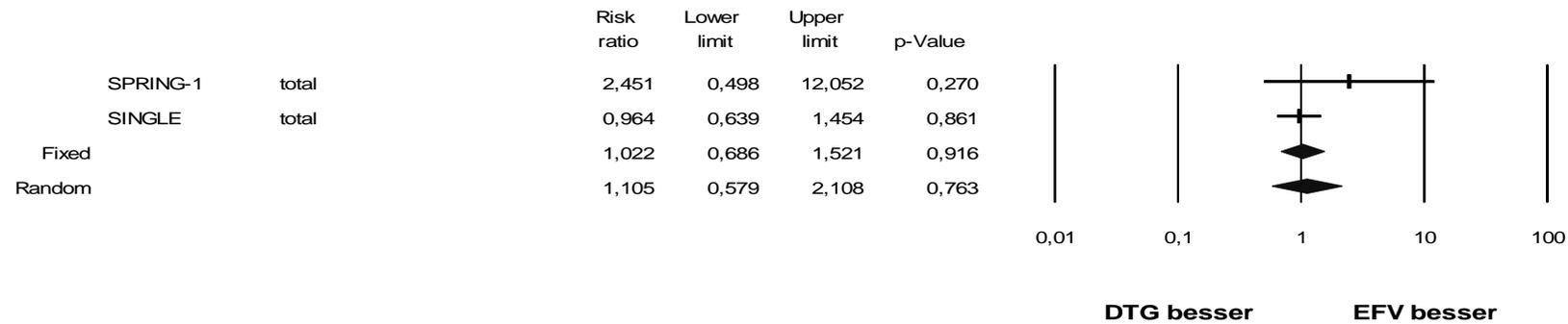
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 20,3\%$	
Modell mit festen Effekten	1,03 [0,66-1,60] 0,904
Modell mit zufälligen Effekten	1,12 [0,55-2,28] 0,752

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 1,12 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,752$).



Heterogenität: I Quadrat = 20,3%



Heterogenität: I Quadrat = 19,1%

Abbildung 27: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.39 Endpunkt „Neoplasmen 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 4-164: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die zwei o.g. randomisierten Studien, die doppelblind durchgeführt wurden (ING114467 und ING111762) und die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für beide Studien als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	0 (0,0)	5,10 [0,24-108,98] 0,297
ING114467 (SINGLE)	414	419	24 (5,8)	27 (6,4)	0,89 [0,51-1,58] 0,697
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG vs. RAL
ING111762 (SAILING)	357	362	15 (4,2)	14 (3,9)	1,09 [0,53-2,22] 0,820

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Neoplasmen bis Woche 48 ist in SPRING-1 etwas höher unter DTG als unter EFV (3,9% vs. 0%). In SAILING sind die Raten vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (4,2% vs. 3,9%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten in SAILING mit Neoplasmen bis Woche 48 ist vergleichbar für beide Studienarme (4,2% vs. 3,9%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=16,8\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

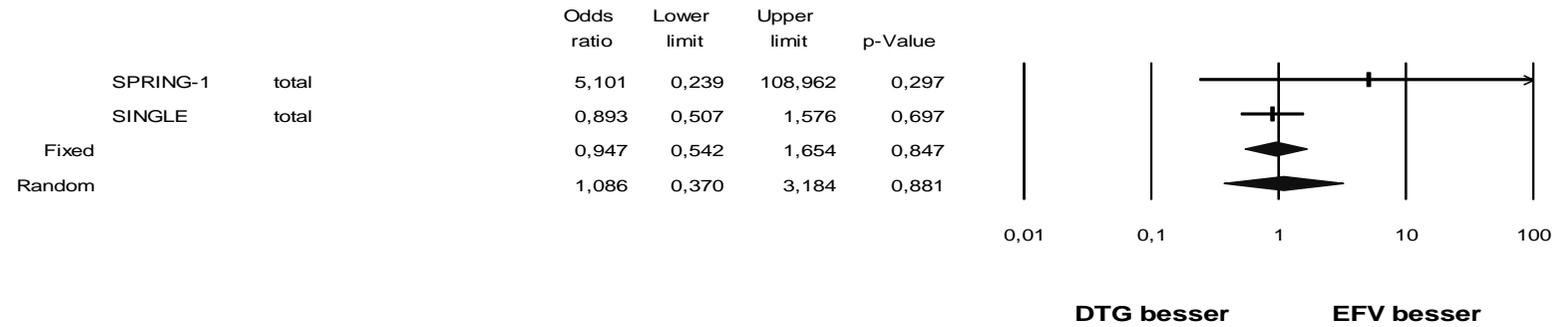
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-167: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

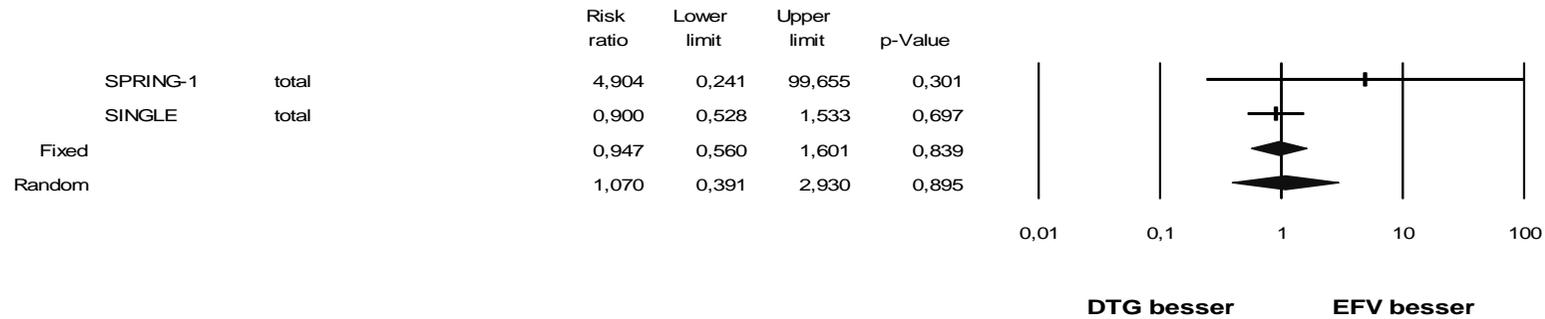
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 16,8\%$	
Modell mit festen Effekten	0,95 [0,54-1,65] 0,847
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,37-3,18] 0,881

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

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 1,09. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,881$). Der Schätzer im Modell mit festen Effekten liegt bei 0,95 und ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.



Heterogenität: I Quadrat = 16,8%



Heterogenität: I Quadrat = 15,3%

Abbildung 28: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.40 Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 96“ – RCT

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

Tabelle 4-168: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 96“ 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING114467, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu

diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die bezüglich des Vergleichs Dolutegravir versus Efavirenz offene Studie (ING112276) besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfassen damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht-vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50 mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	51	50	2 (3,9)	0 (0,0)	5,10 [0,24-108,96] 0,297
ING114467 (SINGLE)	414	419	39 (9,4)	39 (9,3)	1,01 [0,64-1,62] 0,956

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden zwischen Woche 48 und Woche 96 keine weiteren Neoplasmen gemeldet. Insgesamt liegt die Rate der Patienten mit Neoplasmen bis Woche 96 in SPRING-1 etwas höher unter DTG als unter EFV (3,9% vs. 0%). In SAILING sind die Raten vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG bzw. EFV (9,4% vs. 9,3%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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

Grundsätzlich sind die beiden Studien für nicht-vorbehandelte Patienten (SPRING-1 und SINGLE) sowohl medizinisch als auch methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Für den vorliegenden Endpunkt liegt für das Odds Ratio als Effektschätzer nur geringe Heterogenität vor ($I^2=4,4\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden, das Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten entspricht demjenigen mit festen Effekten.

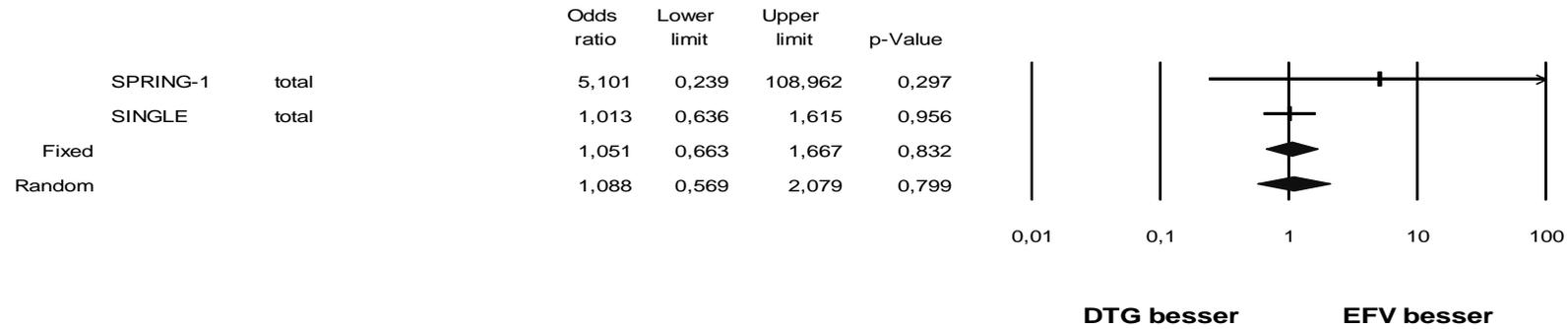
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Odds Ratio zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Odds Ratio und Relatives Risiko) dargestellt werden.

Tabelle 4-171: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

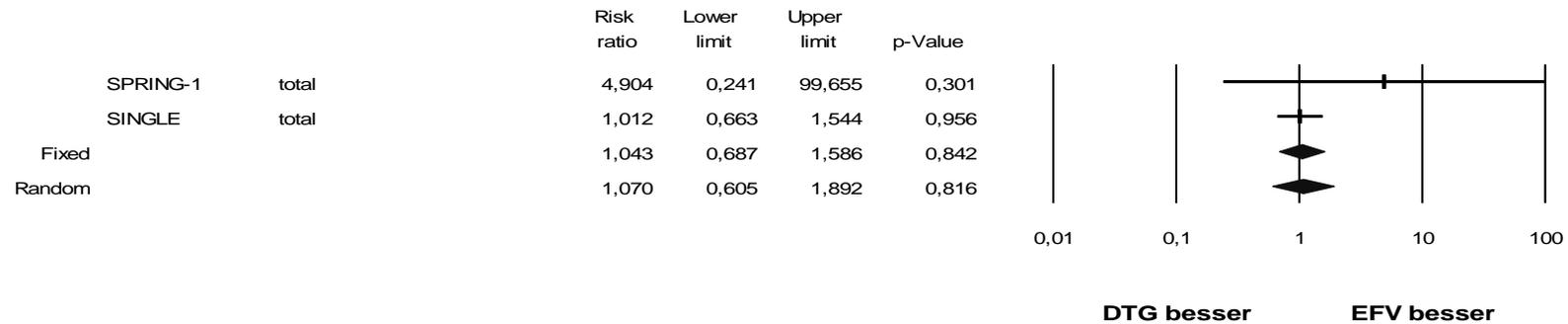
Nicht-vorbehandelte Patienten	
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2 = 4,4\%$	
Modell mit festen Effekten	1,05 [0,66-1,67] 0,832
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,57-2,08] 0,799

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

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Odds Ratio von 1,09 zugunsten von DTG. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,799$).



Heterogenität: I Quadrat = 4,4%



Heterogenität: I Quadrat = 3,3%

Abbildung 29: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.41 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – 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 Subgruppen werden in diesem und den folgenden Abschnitten pro Endpunkt analysiert und dargestellt:

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

Die Subgruppenanalysen wurden post-hoc (sofern nicht bereits im Studienbericht enthalten) für dieses Nutzendossier berechnet. In diesem Kapitel werden die Subgruppenanalysen für alle in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Endpunkte dargestellt. Die Original-Tabellen der Subgruppenanalysen sind darüber hinaus in Modul 5 abgelegt (⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013).

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

Meta-Analysen wurden für die beiden Studien (SPRING-1 und SINGLE) der nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt, sofern der Interaktions-p-Wert für die SINGLE-Studie $< 0,20$ ist (da der Anteil der Patienten in SPRING-1 lediglich 12% der Gesamtpatientenzahl beider Studien beträgt).

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	19 (83)	15 (94)	0,32 [0,03-3,14] 0,326	0,153
	≥ 36 Jahre	28	34	24 (86)	25 (74)	2,16 [0,59-7,96] 0,247	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	175 (87)	171 (80)	1,67 [0,99-2,81] 0,056	0,823
	≥ 36 Jahre	212	204	189 (89)	167 (82)	1,82 [1,04-3,19] 0,036	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	269	277	196 (73)	172 (62)	1,64 [1,14-2,35] 0,008	0,066
	≥ 50 Jahre	85	84	55 (65)	58 (69)	0,82 [0,43-1,56] 0,549	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation. Zusammenfassend gibt es damit keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt für die Gruppe der < 50-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der ≥ 50-Jährigen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	37 (82)	34 (77)	1,36 [0,48-3,85] 0,562	-
	weiblich	6	6	6 (100)	6 (100)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	307 (88)	291 (82)	1,71 [1,12-2,62] 0,013	0,804
	weiblich	67	63	57 (85)	47 (75)	1,94 [0,81-4,68] 0,140	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	247	238	172 (70)	156 (66)	1,21 [0,82-1,76] 0,336	0,206
	weiblich	107	123	79 (74)	74 (60)	1,87 [1,07-3,28] 0,029	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	32 (84)	35 (81)	1,22 [0,38-3,90] 0,738	0,645
	Nicht-Weißer	13	7	11 (85)	5 (71)	2,20[0,24-20,40] 0,488	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	255 (90)	238 (84)	1,74 [1,06-2,85] 0,029	0,948
	Nicht-Weißer	130	133	109 (84)	99 (74)	1,78 [0,97-3,28] 0,063	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	178	175	133 (75)	125 (71)	1,18 [0,74-1,89] 0,486	0,375
	Nicht-Weißer	175	185	118 (67)	105 (57)	1,58 [1,03-2,42] 0,038	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions - Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	36 (92)	31 (79)	3,10 [1,76-12,70] 0,116	0,058
	> 100.000	12	11	7 (58)	9 (82)	0,31 [0,05-2,11] 0,232	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	253 (90)	238 (83)	1,97 [1,19-3,25] 0,008	0,493
	> 100.000	134	131	111 (83)	100 (76)	1,50 [0,82-2,74] 0,191	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions - Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	249	254	186 (75)	180 (43)	1,21 [0,82-1,80] 0,335	0,219
	> 50.000	105	107	65 (62)	50 (47)	1,85 [1,07-3,20] 0,027	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.42 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	21 (91)	12 (75)	3,50 [0,56-22,03] 0,182	0,769
	≥ 36 Jahre	28	34	24 (86)	24 (71)	2,50 [0,69-9,08] 0,164	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	151 (75)	150 (70)	1,28 [0,83-1,97] 0,257	0,452
	≥ 36 Jahre	212	204	168 (79)	143 (70)	1,63 [1,04-2,55] 0,033	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-177: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	39 (87)	31 (70)	2,73 [0,93-8,00] 0,068	0,950
	weiblich	6	6	6 (100)	5 (83)	3,55 [0,12-105,82] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	271 (78)	259 (73)	1,34 [0,95-1,89] 0,101	0,243
	weiblich	67	63	48 (72)	34 (54)	2,16 [1,04-4,46] 0,038	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	35 (92)	32 (74)	4,01 [1,03-15,68] 0,046	0,700
	Nicht-Weißer	13	7	10 (77)	4 (57)	2,50 [0,35-18,04] 0,364	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	214 (75)	211 (74)	1,07 [0,74-1,57] 0,718	0,007
	Nicht-Weißer	130	133	105 (81)	81 (61)	2,70 [1,54-4,71] <0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei den Nicht-Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Weißen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	35 (90)	27 (69)	3,89 [1,13-13,41] 0,032	0,324
	> 100.000	12	11	7 (58)	9 (82)	1,11 [0,13-9,61] 0,924	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	230 (82)	202 (70)	1,96 [1,32-2,91] <0,001	0,015
	> 100.000	134	131	89 (66)	91 (69)	0,87 [0,52-1,46] 0,595	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei der Gruppe mit ≤ 100.000 Kopien/ml ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei der Gruppe mit > 100.000 Kopien/ml liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Ethnizität und Baseline Viruslast:

Für die Gruppe der Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer (bei mäßiger Heterogenität). Für die Gruppe der Nicht-Weißen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) ein statistisch signifikanter Effekt (OR=2,68) zugunsten von DTG.

Tabelle 4-180: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 70,0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,18 [0,82-1,70] 0,378
Modell mit zufälligen Effekten	1,75 [0,50-6,11] 0,380
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	2,68 [1,57-4,59] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	2,68 [1,57-4,59] <0,001

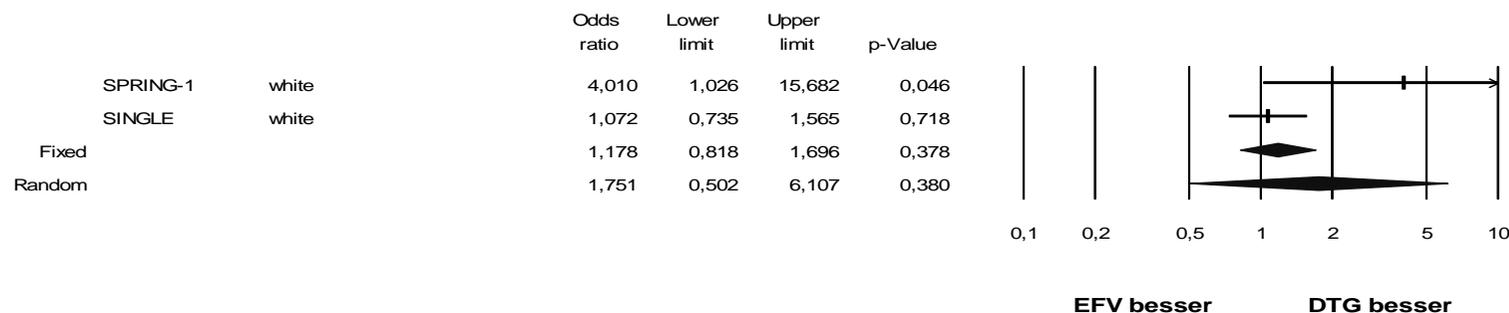
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=2,13) zugunsten von DTG vor (bei geringer Heterogenität). Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

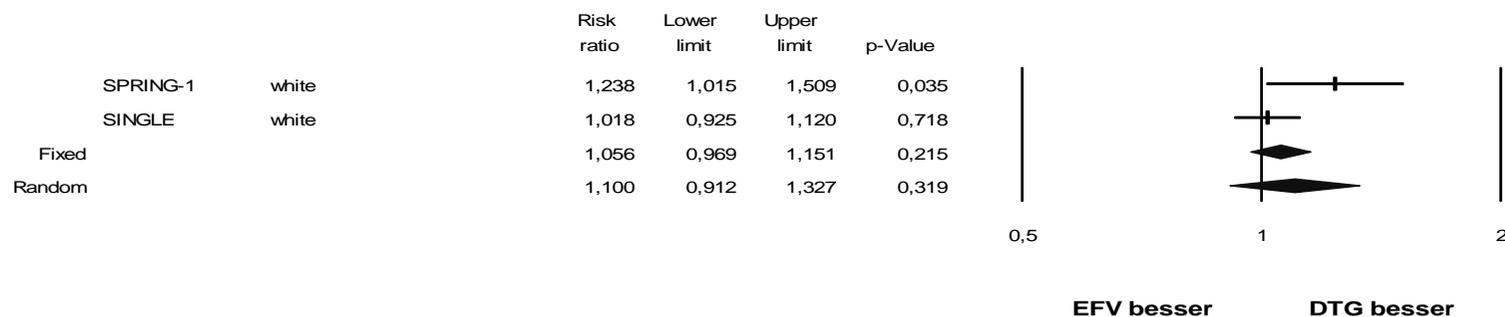
Tabelle 4-181: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000	
Heterogenität: $I^2 = 6,5\%$	
Modell mit festen Effekten	2,09 [1,43-3,05] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	2,13 [1,37-3,29] <0,001
Baseline Viruslast > 100.000	
Heterogenität: $I^2 = 3,1\%$	
Modell mit festen Effekten	0,81 [0,49-1,34] 0,410
Modell mit zufälligen Effekten	0,80 [0,46-1,39] 0,426

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

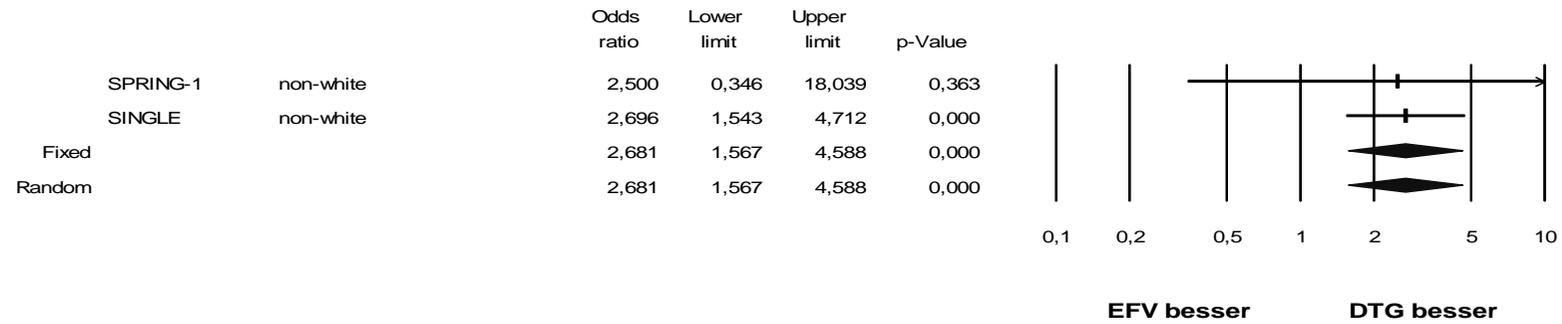


Heterogenität: I Quadrat = 70,0%

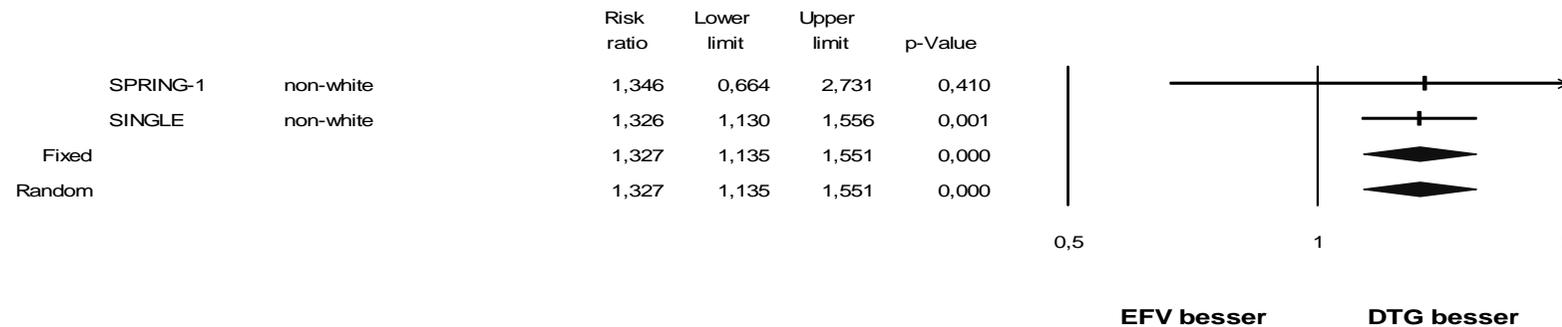


Heterogenität: I Quadrat = 67,0%

Abbildung 30: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

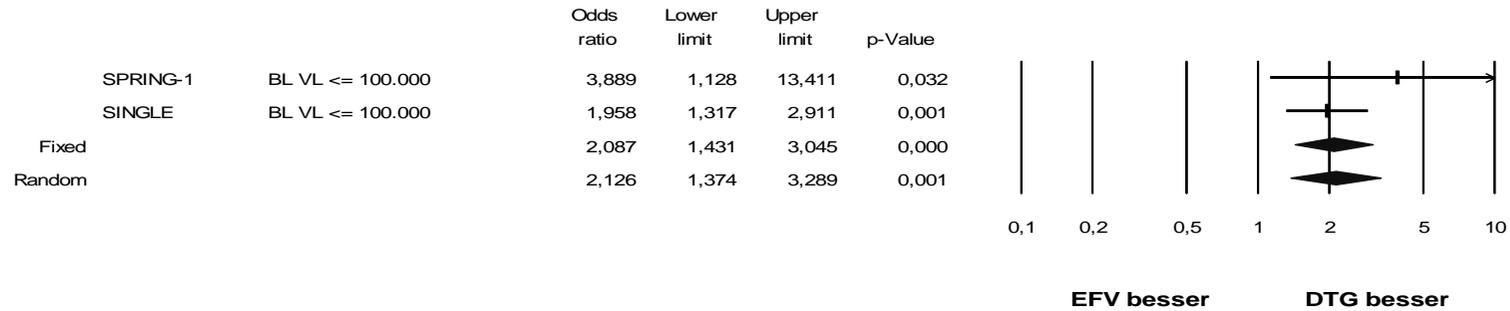


Heterogenität: I Quadrat = 0%

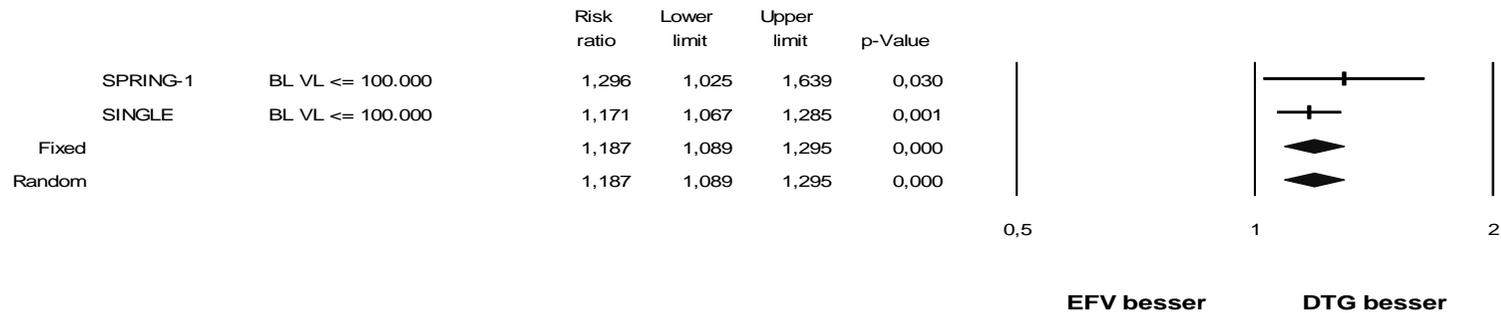


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 31: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

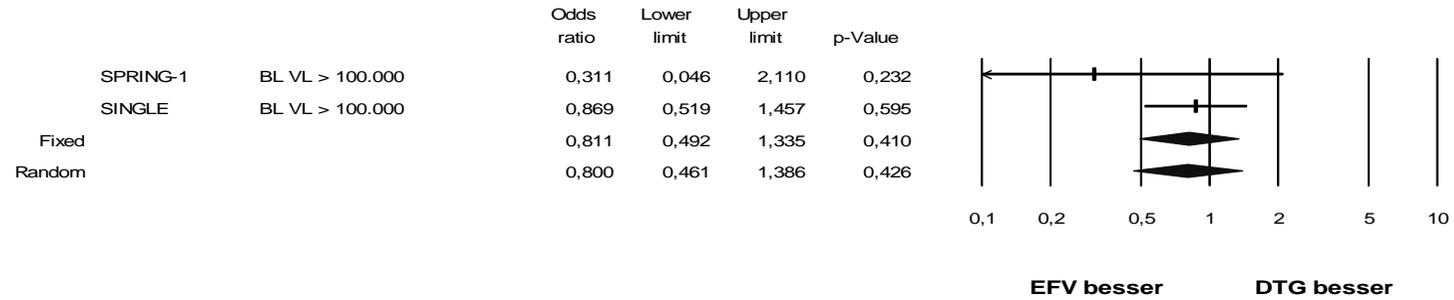


Heterogenität: I Quadrat = 6,5%

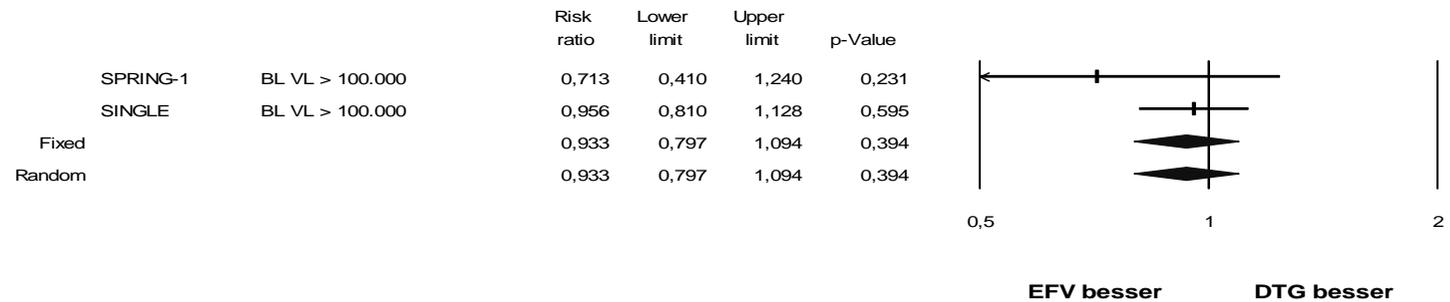


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 32: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤ 100.000; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 3,1%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 33: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast > 100.000; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.43 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	21 (91)	14 (88)	1,50 [0,19-11,93] 0,701	0,486
	≥ 36 Jahre	28	34	23 (82)	30 (88)	0,61 [0,15-2,54] 0,501	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	185 (92)	196 (91)	1,06 [0,53-2,09] 0,878	0,083
	≥ 36 Jahre	212	204	184 (87)	191 (94)	0,45 [0,23-0,89] 0,022	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	214 (79)	215 (77)	1,08 [0,72-1,62] 0,705	0,237
	≥ 50 Jahre	85	84	66 (78)	71 (85)	0,64 [0,29-1,39] 0,256	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den ≥ 36-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den < 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	40 (89)	39 (89)	1,03 [0,28-3,82] 0,970	0,543
	weiblich	6	6	4 (67)	5 (83)	0,40 [0,03-6,18] 0,512	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	310 (89)	336 (94)	0,50 [0,28-0,88] 0,016	0,030
	weiblich	67	63	59 (88)	51 (81)	1,74 [0,66-4,58] 0,265	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	190 (76)	181 (76)	1,01 [0,67-1,54] 0,947	0,785
	weiblich	108	124	90 (83)	105 (85)	0,91 [0,45-1,83] 0,780	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor. Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-184: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	32 (84)	37 (86)	0,87 [0,25-2,95] 0,817	0,931
	Nicht-Weißer	13	7	12 (92)	7 (100)	0,56 [0,02-15,46] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	258 (91)	262 (92)	0,87 [0,48-1,57] 0,650	0,166
	Nicht-Weißer	130	133	111 (85)	124 (93)	0,42 [0,18-0,98] 0,044	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	131 (72)	126 (72)	1,04 [0,66-1,65] 0,869	0,696
	Nicht-Weißer	175	185	148 (85)	159 (86)	0,90 [0,50-1,61] 0,713	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den Nicht-Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Weißen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	32 (82)	35 (90)	0,52 [0,14-1,95] 0,335	0,928
	> 100.000	12	11	12 (100)	9 (82)	6,58[0,28-153,74] 0,241	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	252 (90)	266 (92)	0,74 [0,42-1,34] 0,322	0,601
	> 100.000	134	131	117 (87)	121 (92)	0,57 [0,25-1,29] 0,178	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	204 (82)	209 (82)	0,98 [0,62-1,53] 0,916	0,955
	> 50.000	107	107	76 (71)	77 (72)	0,96 [0,53-1,73] 0,880	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Ethnizität:

Für die Gruppe der < 36-Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer (bei einem I^2 von 0%). Für die Gruppe der ≥ 36 -Jährigen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) ein statistisch signifikanter Effekt (OR=0,48) zugunsten von DTG.

Tabelle 4-186: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,09 [0,57-2,09] 0,791
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,57-2,09] 0,791
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,48 [0,26-0,88] 0,018
Modell mit zufälligen Effekten	0,48 [0,26-0,88] 0,018

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

Für männliche Patienten ist der Effektschätzer (bei geringer Heterogenität) im Modell mit zufälligen Effekten nicht statistisch signifikant, im Modell mit feste Effekten hingegen schon. Bei den Frauen ist der Effektschätzer nicht statistisch signifikant (bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-187: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 38,7\%$	
Modell mit festen Effekten	0,58 [0,35-0,97] 0,038
Modell mit zufälligen Effekten	0,65 [0,29-1,46] 0,298
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,47 [0,59-3,68] 0,406
Modell mit zufälligen Effekten	1,47 [0,59-3,68] 0,406

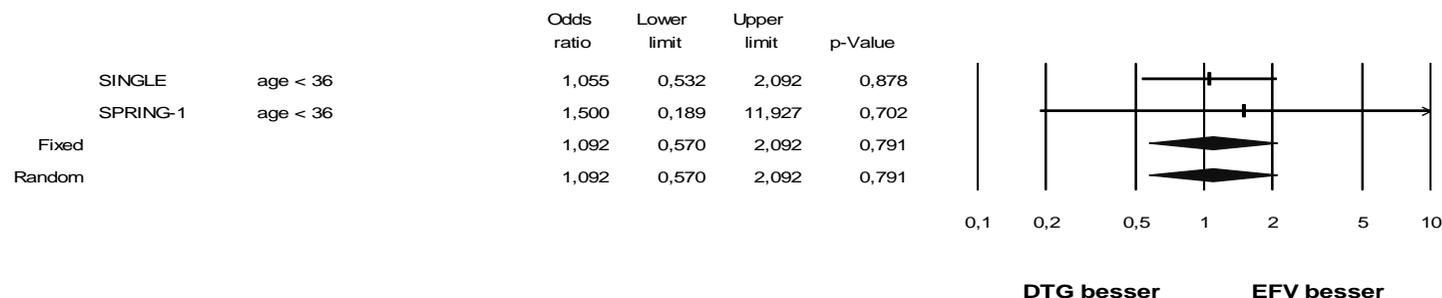
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für Nicht-Weiße ist der Effektschätzer (bei einem I^2 von 0%) statistisch signifikant zugunsten von DTG. Bei den Weißen ist der Effektschätzer nicht statistisch signifikant.

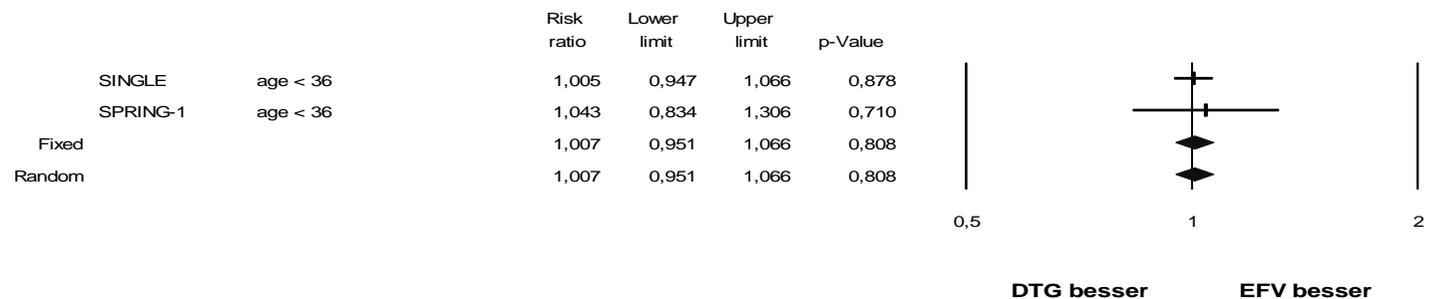
Tabelle 4-188: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,87 [0,51-1,48] 0,606
Modell mit zufälligen Effekten	0,87 [0,51-1,48] 0,606
Geschlecht: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,43 [0,19-0,97] 0,041
Modell mit zufälligen Effekten	0,43 [0,19-0,97] 0,041

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

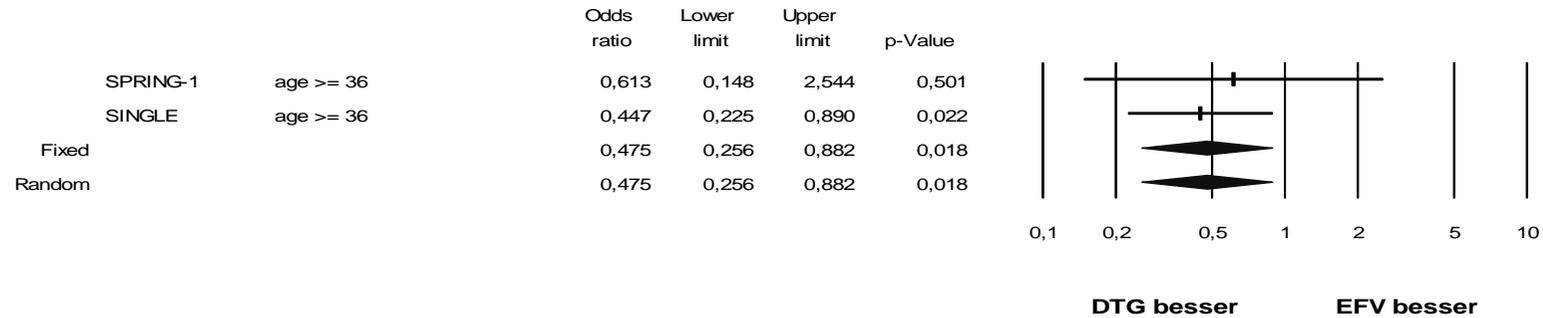


Heterogenität: I Quadrat = 0%

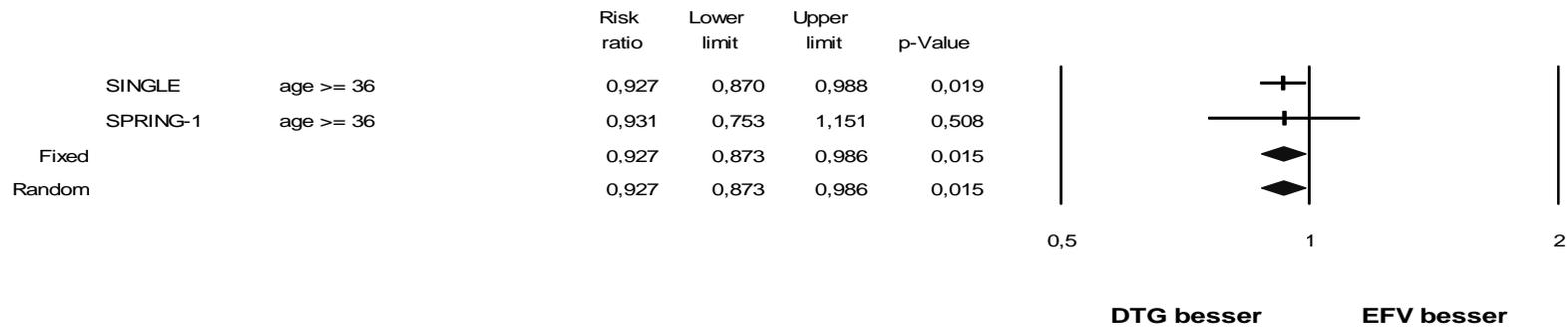


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 34: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

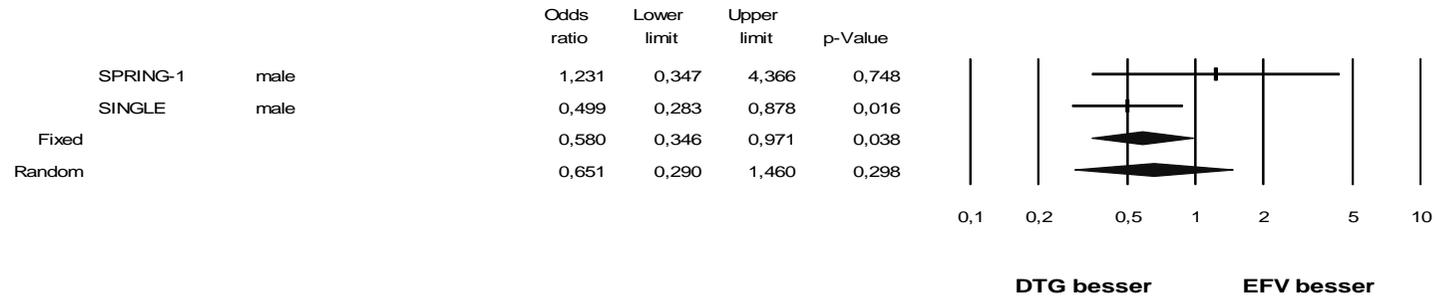


Heterogenität: I Quadrat = 0%

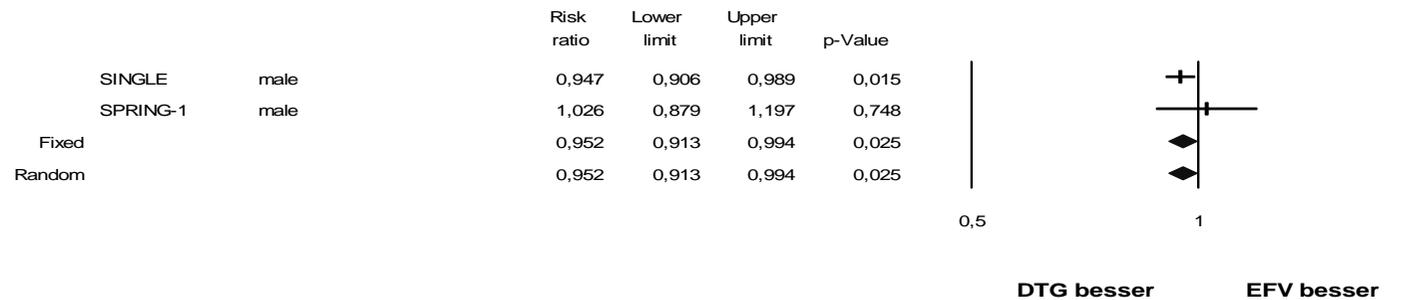


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 35: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

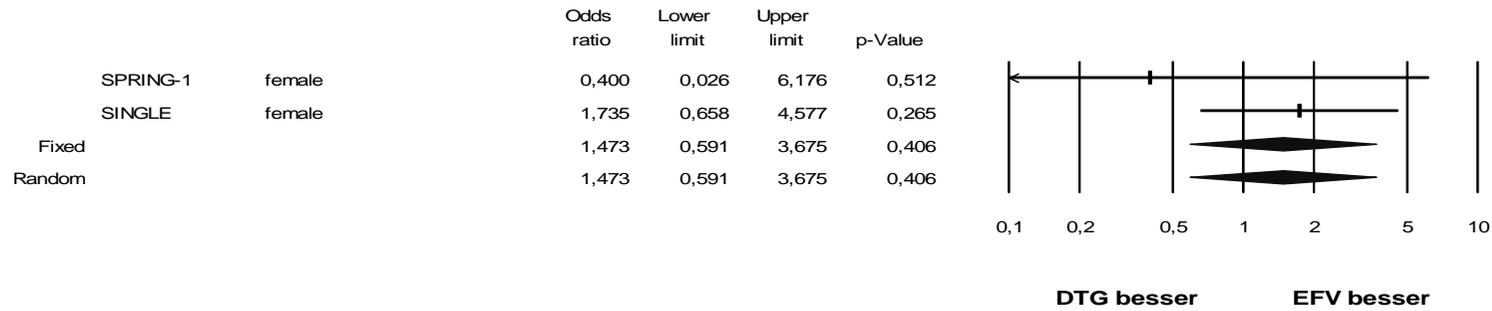


Heterogenität: I Quadrat = 38,7%

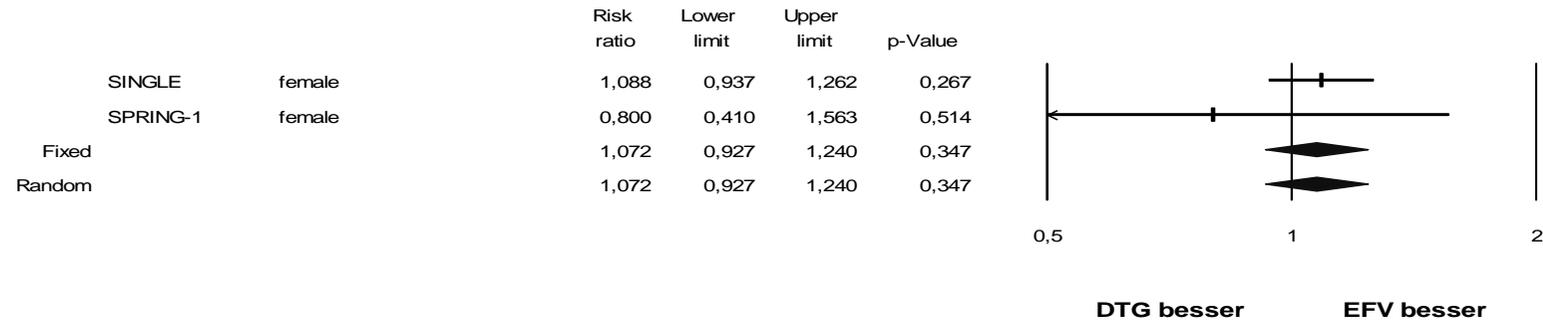


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 36: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

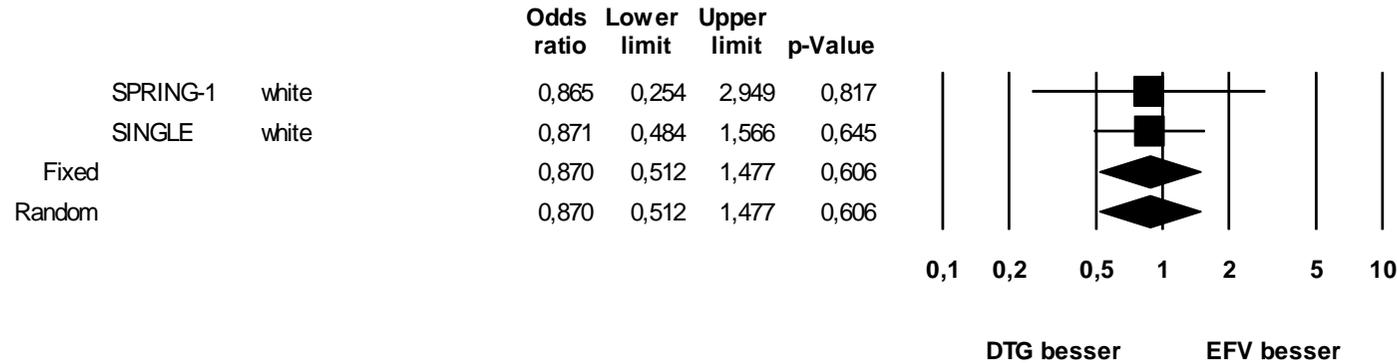


Heterogenität: I Quadrat = 0%

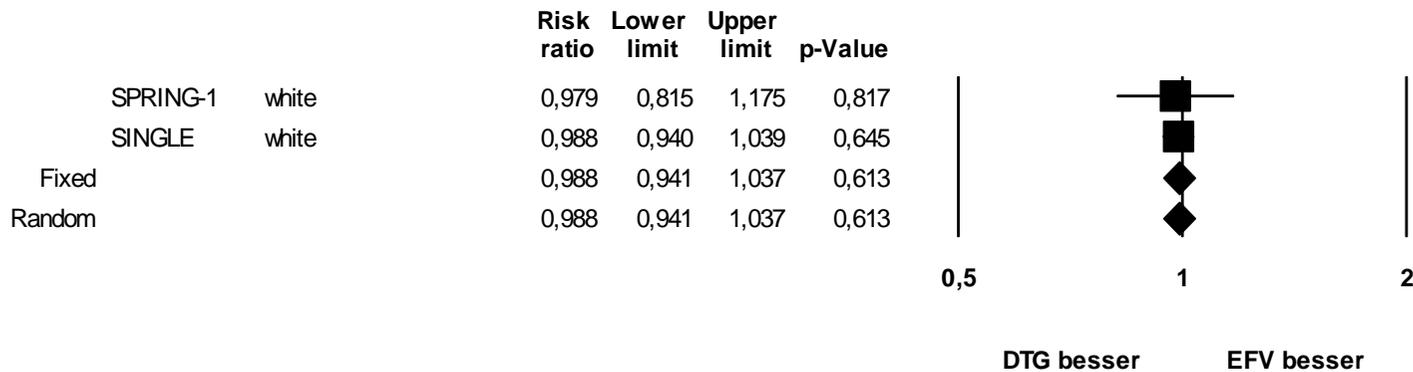


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 37: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

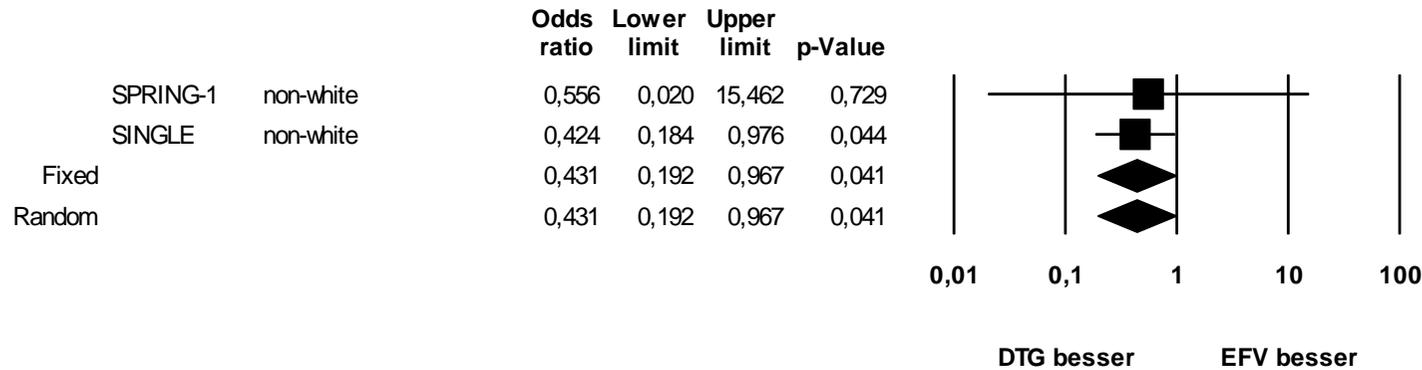


Heterogenität: I Quadrat = 0%

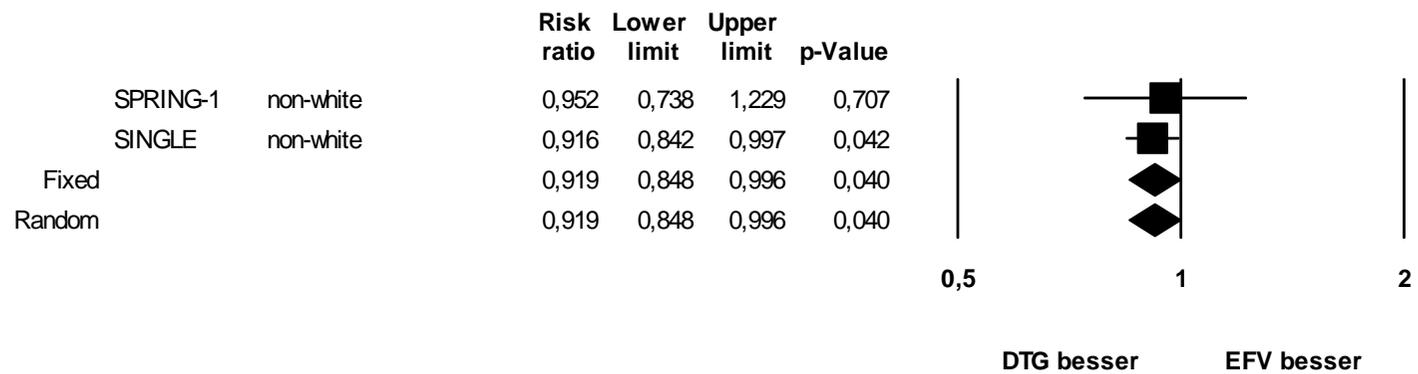


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 38: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 39: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.44 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-189: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	22 (96)	15 (94)	1,47 [0,09-25,32] 0,792	0,578
	≥ 36 Jahre	28	34	24 (86)	31 (91)	0,58 [0,12-2,84] 0,503	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	188 (93)	199 (93)	1,08 [0,51-2,27] 0,840	0,049
	≥ 36 Jahre	212	204	188 (89)	195 (96)	0,36 [0,16-0,80] 0,012	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei den ≥ 36-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-190: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	41 (91)	40 (91)	1,03 [0,24-4,38] 0,973	0,938
	weiblich	6	6	5 (83)	6 (100)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	315 (91)	339 (95)	0,49 [0,27-0,91] 0,023	0,091
	weiblich	67	63	61 (91)	55 (87)	1,48 [0,48-4,53] 0,493	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	34 (89)	39 (43)	0,87 [0,20-3,76] 0,854	0,940
	Nicht-Weißer	13	7	12 (92)	7 (100)	0,56 [0,02-15,46] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	261 (92)	268 (94)	0,72 [0,38-1,38] 0,321	0,497
	Nicht-Weißer	130	133	115 (88)	125 (94)	0,49 [0,20-1,20] 0,119	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-192: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	34 (87)	36 (92)	0,57 [0,13-2,56] 0,460	0,942
	> 100.000	12	11	12 (100)	10 (91)	3,57 [0,13-97,23] 0,450	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	258 (92)	271 (94)	0,74 [0,38-1,42] 0,359	0,447
	> 100.000	134	131	118 (88)	123 (94)	0,48 [0,20-1,16] 0,103	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter und Geschlecht:

Für die Gruppe der ≥ 36 -Jährigen liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,40) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für < 36 -Jährige liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-193: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,10 [0,54-2,26] 0,793
Modell mit zufälligen Effekten	1,10 [0,54-2,26] 0,793
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,40 [0,20-0,81] 0,011
Modell mit zufälligen Effekten	0,40 [0,20-0,81] 0,011

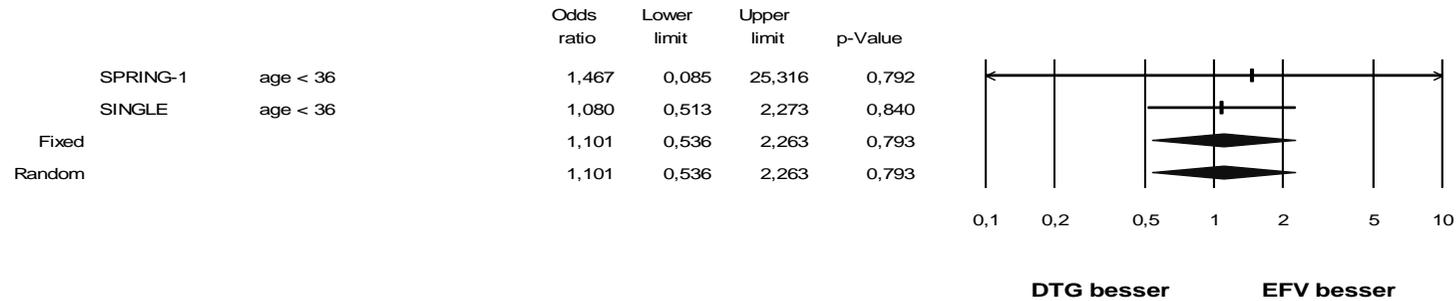
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Gruppe der männlichen Patienten liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,55) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

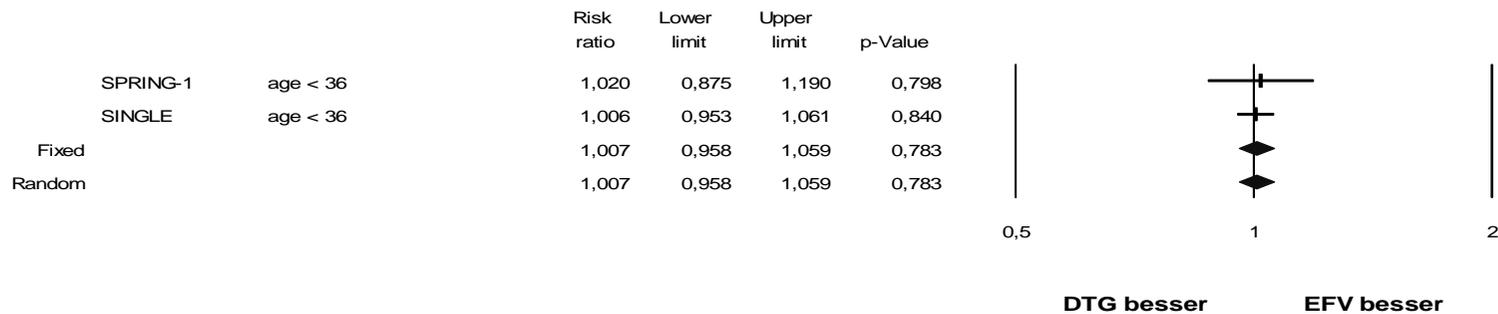
Tabelle 4-194: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,55 [0,31-0,96] 0,037
Modell mit zufälligen Effekten	0,55 [0,31-0,96] 0,037
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,26 [0,43-3,64] 0,673
Modell mit zufälligen Effekten	1,26 [0,43-3,64] 0,673

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

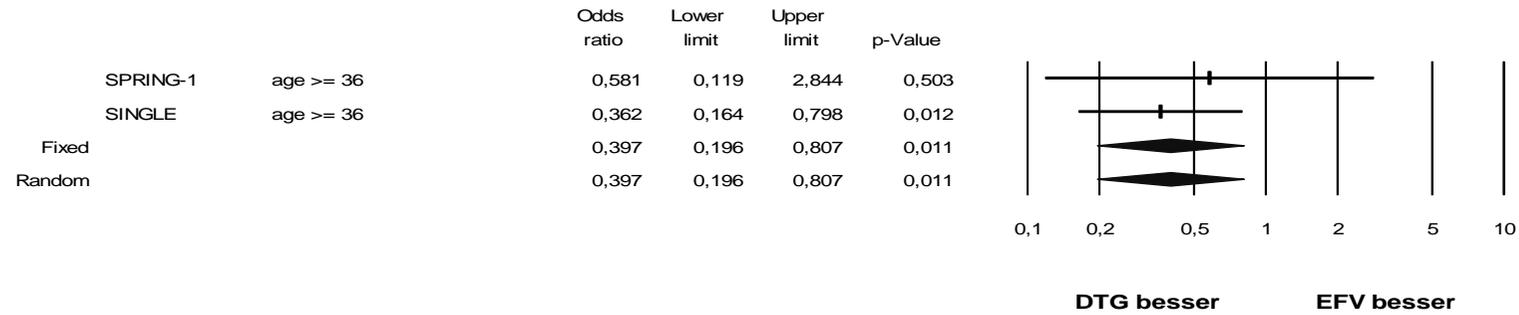


Heterogenität: I Quadrat = 0%

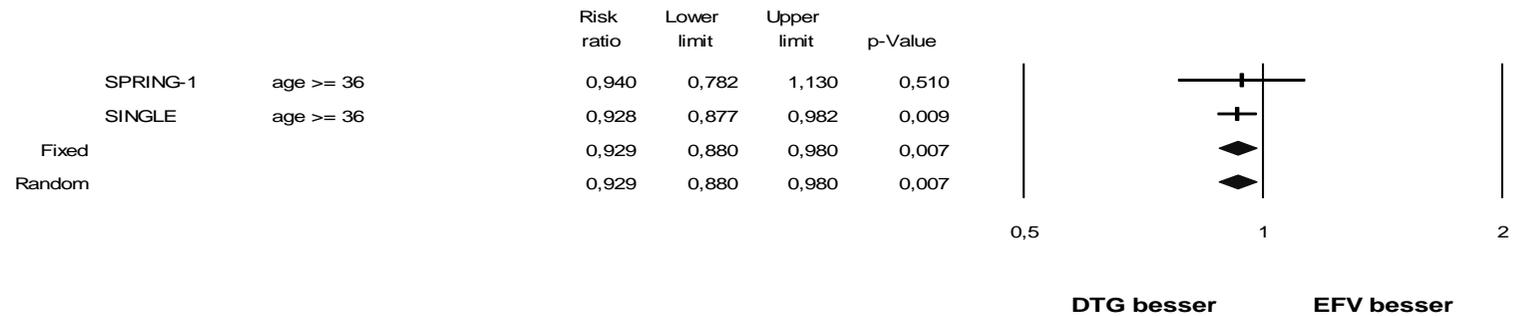


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 40: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

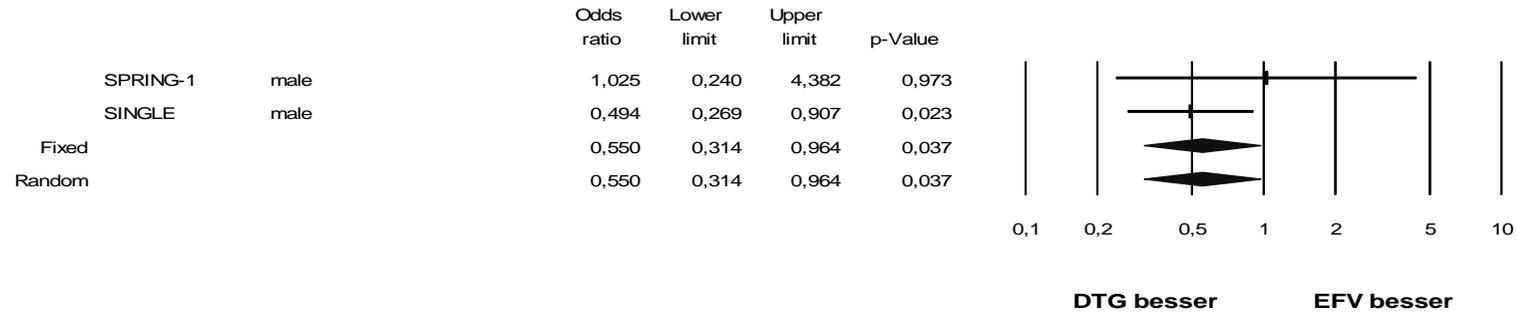


Heterogenität: I Quadrat = 0%

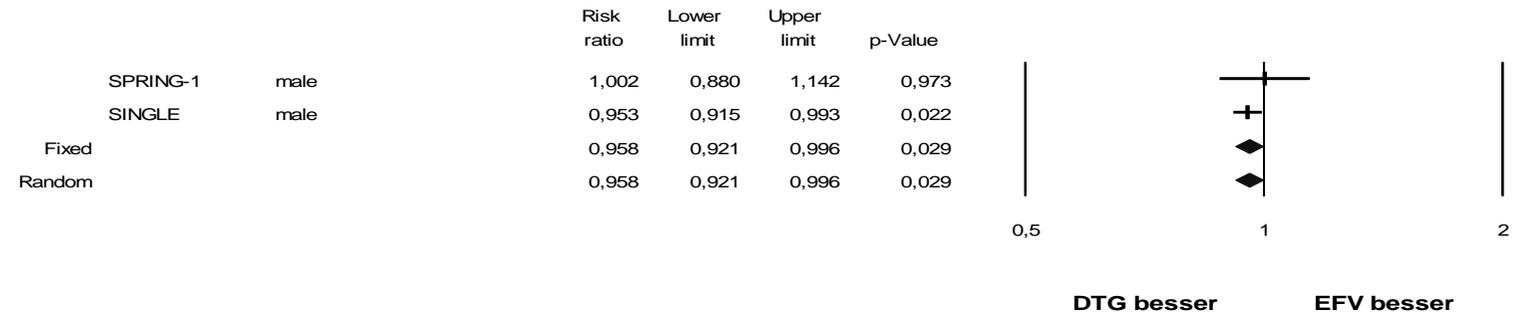


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 41: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

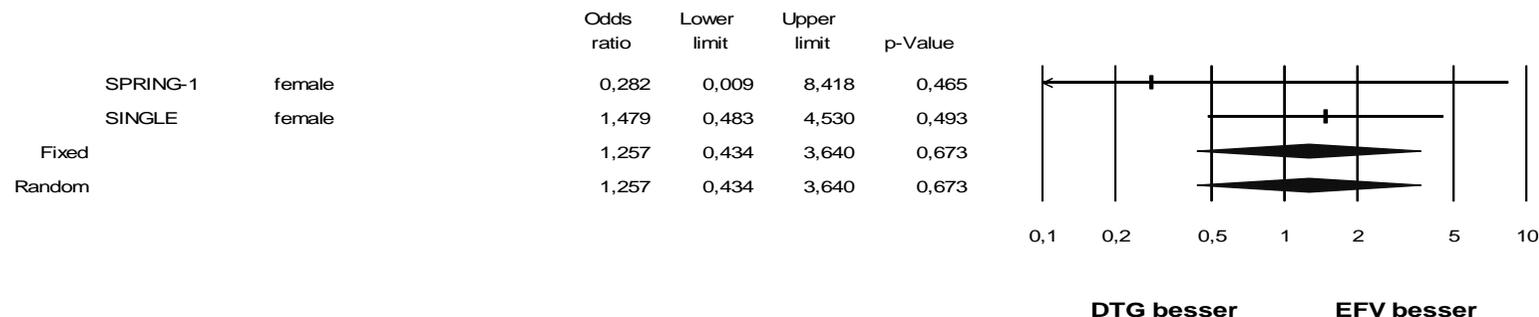


Heterogenität: I Quadrat = 0%

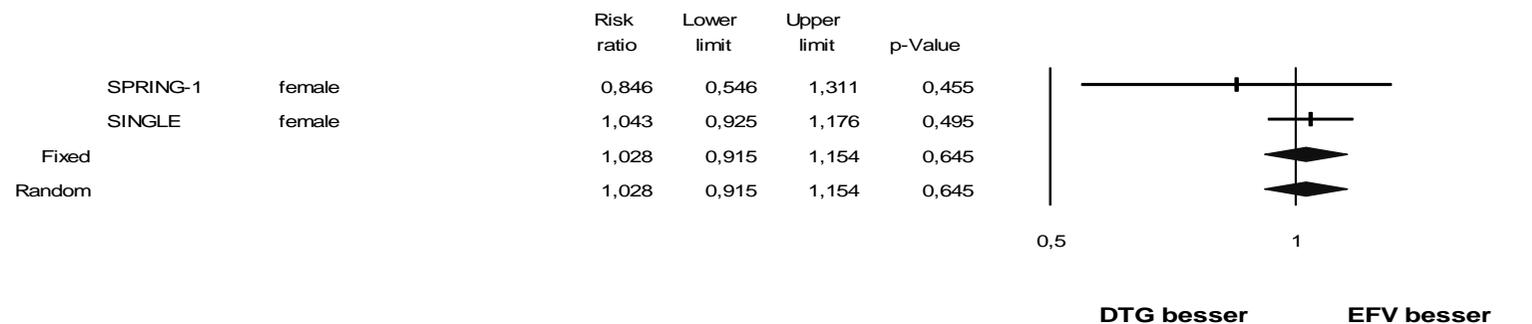


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 42: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 43: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.45 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	1 (4)	1 (6)	0,68 [0,04-11,77] 0,792	0,723
	≥ 36 Jahre	28	34	3 (11)	3 (9)	1,24 [0,23-6,69] 0,802	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	9 (4)	10 (5)	0,96 [0,38-2,40] 0,924	0,750
	≥ 36 Jahre	212	204	28 (13)	24 (12)	1,14 [0,64-2,04] 0,657	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	25 (9)	29 (10)	0,87 [0,50-1,53] 0,625	0,445
	≥ 50 Jahre	85	84	8 (85)	13 (84)	0,57 [0,22-1,45] 0,236	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-196: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	4 (9)	3 (7)	1,33 [0,28-6,33] 0,718	0,415
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	27 (8)	23 (6)	1,22 [0,69-2,18] 0,497	0,489
	weiblich	67	63	10 (15)	11 (17)	0,83 [0,33-2,11] 0,695	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	26 (10)	24 (10)	1,04 [0,58-1,87] 0,897	0,092
	weiblich	108	124	7 (6)	18 (15)	0,41 [0,16-1,02] 0,055	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. In keiner der beiden Subgruppen ist der Effektschätzer statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-197: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	3 (8)	4 (9)	0,84 [0,18-4,00] 0,822	0,683
	Nicht-Weißer	13	7	1 (8)	0 (0)		
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	23 (8)	21 (7)	1,11 [0,60-2,05] 0,745	0,991
	Nicht-Weißer	130	133	14 (11)	13 (10)		

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	13 (7)	14 (8)	0,90 [0,41-1,96] 0,783	0,596
	Nicht-Weißer	175	185	19 (11)	28 (15)		

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-198: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	2 (5)	4 (10)	0,47 [0,08-2,75] 0,404	0,183
	> 100.000	12	11	2 (17)	0 (0)	5,48[0,24-127,7] 0,290	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	26 (9)	25 (9)	1,08 [0,61-1,92] 0,801	0,830
	> 100.000	134	131	11 (8)	9 (7)	1,21 [0,49-3,03] 0,680	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	22 (9)	26 (10)	0,85 [0,47-1,54] 0,593	0,608
	> 50.000	107	107	11 (10)	16 (15)	0,65 [0,29-1,48] 0,306	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Für SINGLE liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor. Deswegen werden hierfür keine Meta-Analysen in den Subgruppen erforderlich.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.46 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	1 (4)	2 (13)	0,32 [0,03-3,85] 0,368	0,264
	≥ 36 Jahre	28	34	6 (21)	5 (15)	1,58 [0,43-5,86] 0,493	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	11 (5)	19 (9)	0,59 [0,28-1,28] 0,184	0,250
	≥ 36 Jahre	212	204	33 (16)	31 (15)	1,03 [0,60-1,75] 0,917	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-200: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	7 (16)	6 (14)	1,17 [0,36-3,80] 0,798	0,439
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	32 (9)	35 (10)	0,93 [0,56-1,54] 0,783	0,568
	weiblich	67	63	12 (18)	15 (24)	0,70 [0,30-1,64] 0,409	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-201: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	6 (16)	7 (16)	0,96 [0,29-3,17] 0,952	0,729
	Nicht-Weißer	13	7	1 (8)	0 (0)	1,80 [0,07-50,10] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	29 (10)	33 (12)	0,87 [0,51-1,47] 0,601	0,958
	Nicht-Weißer	130	133	15 (12)	17 (13)	0,89 [0,42-1,87] 0,758	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-202: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	5 (13)	6 (15)	0,81 [0,23-2,91] 0,745	0,535
	> 100.000	12	11	2 (17)	1 (9)	2,00 [0,16-25,76] 0,595	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	31 (11)	39 (14)	0,80 [0,48-1,32] 0,371	0,438
	> 100.000	134	131	13 (10)	11 (8)	1,17 [0,51-2,72] 0,712	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.47 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	1 (4)	1 (6)	0,68 [0,04-11,77] 0,792	0,489
	≥ 36 Jahre	28	34	0 (0)	3 (9)	0,16 [0,01-3,19] 0,229	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	5 (2)	19 (9)	0,26 [0,10-0,72] 0,009	0,656
	≥ 36 Jahre	212	204	5 (2)	23 (11)	0,19 [0,07-0,51] 0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	4 (1)	11 (4)	0,36 [0,11-1,15] 0,085	0,196
	≥ 50 Jahre	85	84	3 (4)	2 (2)	1,50 [0,24-9,21] 0,662	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. In keiner der beiden Subgruppen ist der Effekt statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-204: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	4 (9)	0,23 [0,02-2,12] 0,193	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	6 (2)	33 (9)	0,17 [0,07-0,42] <0,001	0,305
	weiblich	67	63	4 (6)	9 (14)	0,38 [0,11-1,31] 0,125	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	7 (3)	7 (3)	0,96 [0,33-2,76] 0,932	0,122
	weiblich	108	124	0 (0)	6 (5)	0,08 [0,01-1,51] 0,093	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. In keiner der beiden Subgruppen ist der Effekt statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-205: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	1 (3)	3 (7)	0,36 [0,04-3,62] 0,386	0,696
	Nicht-Weißer	13	7	0 (92)	1 (100)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	9 (3)	27 (9)	0,31 [0,14-0,68] 0,003	0,142
	Nicht-Weißer	130	133	1 (0,8)	15 (11)	0,06 [0,01-0,47] 0,007	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	2 (1)	7 (4)	0,27 [0,06-1,32] 0,105	0,246
	Nicht-Weißer	175	185	5 (3)	6 (3)	0,88 [0,26-2,93] 0,832	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist keine Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt ist sowohl bei den Nicht-Weißen als auch bei den Weißen statistisch signifikant zugunsten von DTG.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-206: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	0 (0)	4 (10)	0,10 [0,01-1,92] 0,127	0,132
	> 100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	3,00 [0,11-81,61] 0,515	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	7 (3)	30 (10)	0,22 [0,10-0,51] <0,001	0,970
	> 100.000	134	131	3 (2)	12 (9)	0,23 [0,06-0,82] 0,024	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	4 (2)	6 (2)	0,68 [0,19-2,42] 0,916	0,607
	> 50.000	107	107	3 (3)	7 (7)	0,41 [0,10-1,64] 0,208	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation

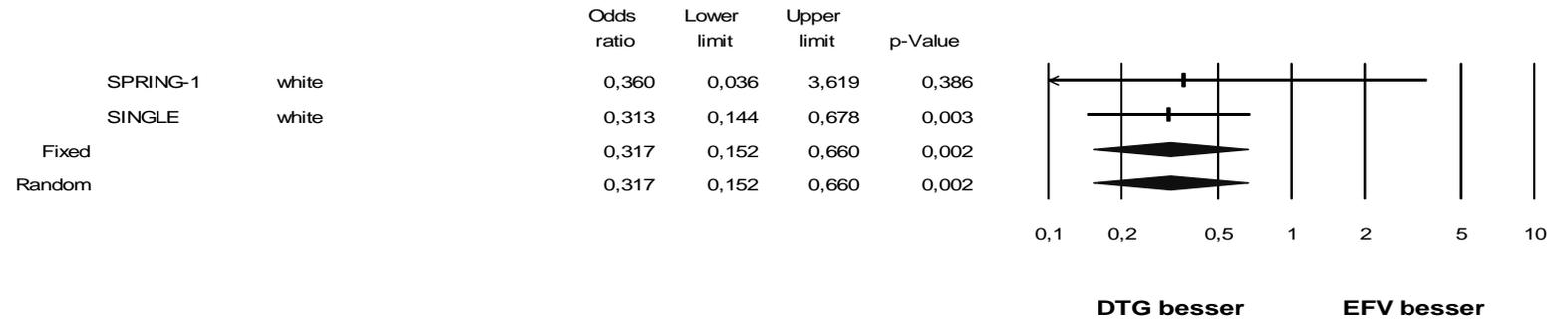
Meta-Analyse für Subgruppen nach Ethnizität:

Sowohl für die Gruppe der Weißen (OR=0,32) als auch für die Gruppe der Nicht-Weißen (OR=0,08) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG (jeweils bei einem I^2 von 0%).

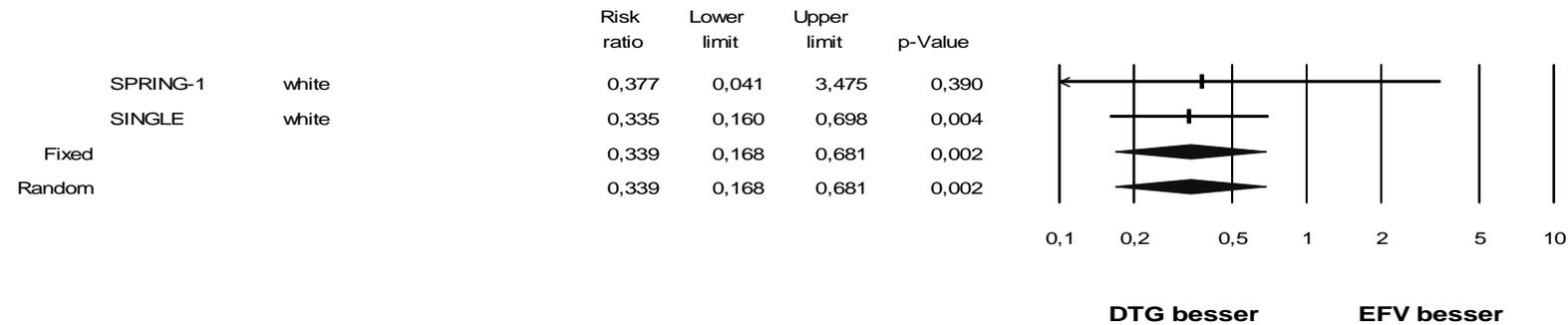
Tabelle 4-207: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,32 [0,15-0,66] 0,002
Modell mit zufälligen Effekten	0,32 [0,15-0,66] 0,002
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,08 [0,01-0,45] 0,004
Modell mit zufälligen Effekten	0,08 [0,01-0,45] 0,004

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

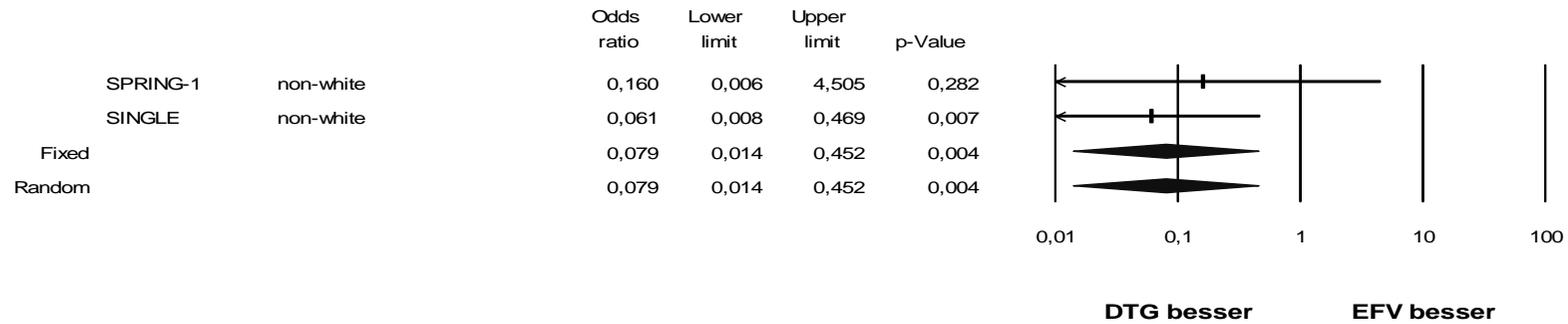


Heterogenität: I Quadrat = 0%

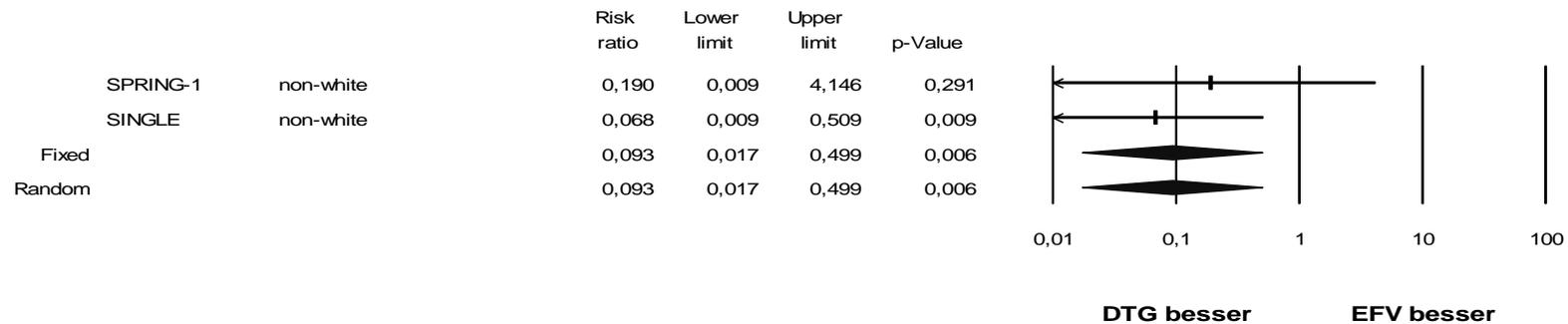


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 44: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 45: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.48 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-208: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	1 (4)	1 (6)	0,68 [0,04-11,77] 0,792	0,628
	≥ 36 Jahre	28	34	1 (4)	4 (12)	0,28 [0,03-2,64] 0,265	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	6 (3)	25 (12)	0,23 [0,09-0,58] 0,002	0,873
	≥ 36 Jahre	212	204	8 (4)	27 (13)	0,26 [0,11-0,58] 0,001	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-209: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	5 (11)	0,36 [0,07-1,98] 0,241	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	10 (3)	42 (12)	0,22 [0,11-0,45] <0,001	0,561
	weiblich	67	63	4 (6)	10 (16)	0,34 [0,10-1,14] 0,079	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-210: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	2 (5)	4 (9)	0,54 [0,09-3,14] 0,494	0,527
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	1 (14)	0,19 [0,01-4,15] 0,291	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	13 (5)	35 (12)	0,34 [0,18-0,66] 0,002	0,087
	Nicht-Weißer	130	133	1 (0,8)	17 (13)	0,05 [0,01-0,40] 0,005	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt ist sowohl bei den Nicht-Weißen als auch bei den Weißen statistisch signifikant zugunsten von DTG.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	1 (3)	5 (13)	0,18 [0,02-1,61] 0,125	0,164
	> 100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	2,77 [0,12-61,65] 0,520	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	10 (4)	39 (14)	0,24 [0,12-0,48] <0,001	0,810
	> 100.000	134	131	4 (3)	13 (10)	0,28 [0,09-0,88] 0,030	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

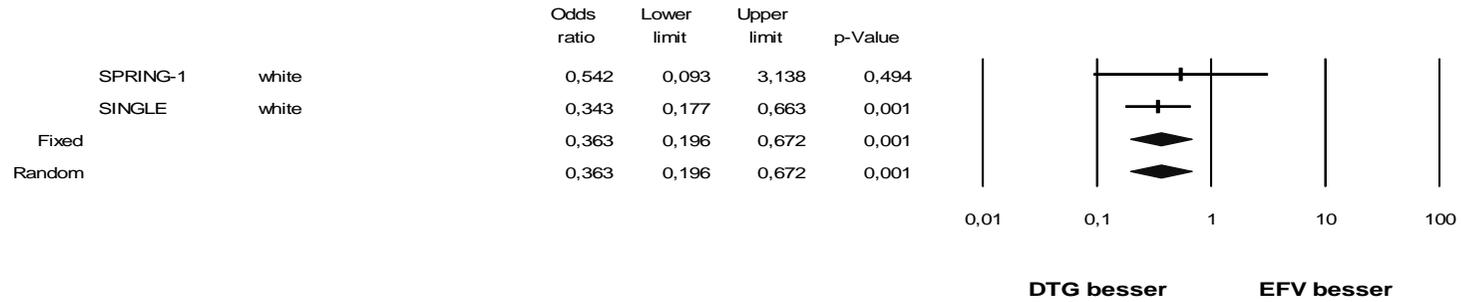
Meta-Analyse für Subgruppen nach Ethnizität:

Für beide Subgruppen (Weiße und Nicht-Weiße) ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer zugunsten von DTG (OR=0,36 bzw. OR=0,07) (jeweils bei einem I^2 von 0%).

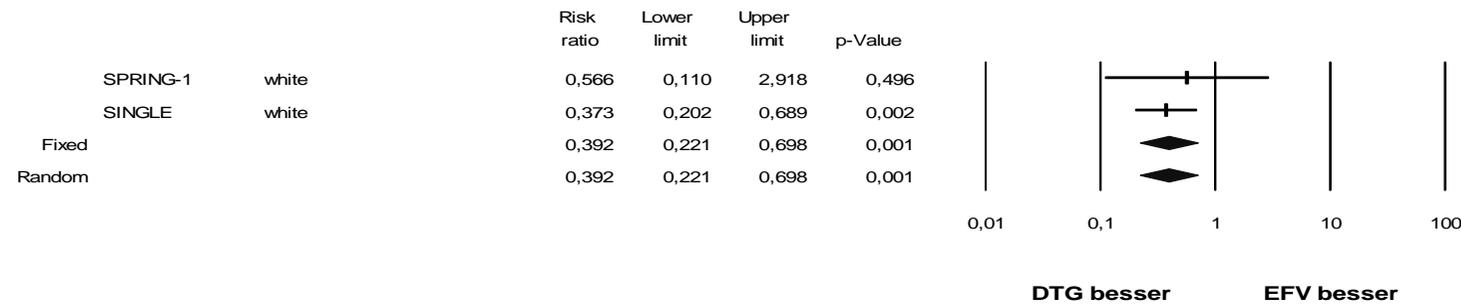
Tabelle 4-212: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,36 [0,20-0,67] 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,36 [0,20-0,67] 0,001
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,07 [0,01-0,41] 0,003
Modell mit zufälligen Effekten	0,07 [0,01-0,41] 0,003

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

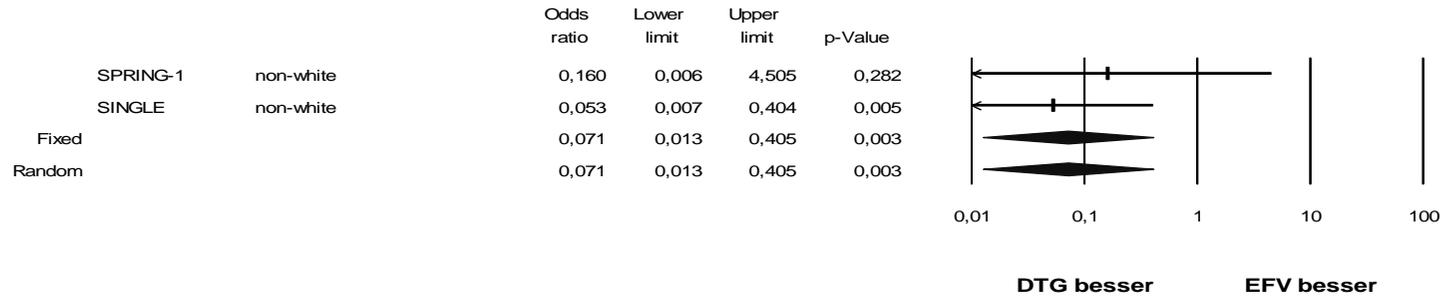


Heterogenität: I Quadrat = 0%

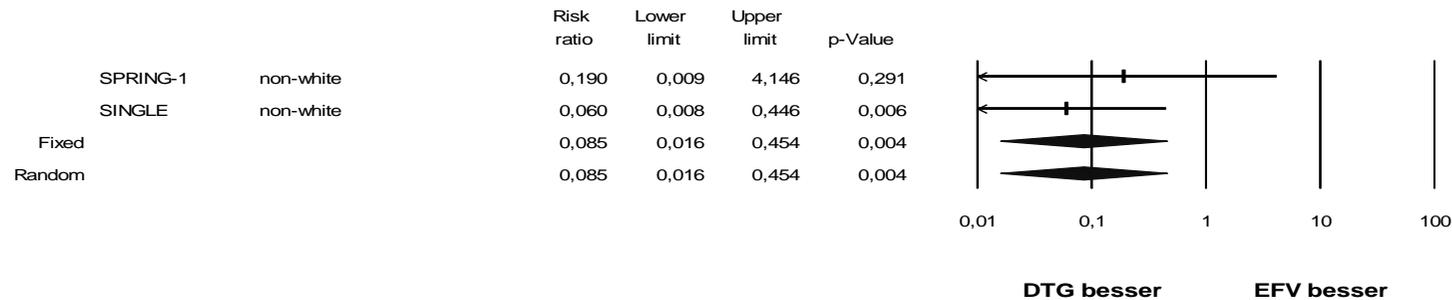


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 46: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 47: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.49 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-213: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	9 (39)	3 (19)	2,79 [0,62-12,60] 0,183	0,053
	≥ 36 Jahre	28	34	8 (29)	16 (47)	0,45 [0,16-1,30] 0,140	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	93 (46)	101 (47)	0,96 [0,66-1,42] 0,848	0,852
	≥ 36 Jahre	212	204	87 (41)	83 (41)	1,02 [0,69-1,50] 0,942	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	101 (37)	91 (33)	1,21 [0,85-1,72] 0,280	0,557
	≥ 50 Jahre	85	84	33 (39)	33 (39)	0,98 [0,53-1,82] 0,951	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-214: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	15 (33)	18 (41)	0,72 [0,31-1,71] 0,460	0,396
	weiblich	6	6	2 (33)	1 (17)	2,50 [0,16-38,60] 0,512	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	152 (44)	166 (47)	0,89 [0,66-1,20] 0,452	0,083
	weiblich	67	63	59 (88)	51 (81)	1,80 [0,86-3,73] 0,117	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	86 (35)	77 (32)	1,10 [0,76-1,61] 0,610	0,601
	weiblich	108	124	48 (44)	47 (38)	1,31 [0,78-2,22] 0,313	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, wobei die Effekte in den beiden Subgruppen jeweils nicht statistisch signifikant sind.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	11 (29)	14 (33)	0,84 [0,33-2,18] 0,726	0,420
	Nicht-Weißer	13	7	6 (13)	5 (7)	0,34 [0,05-2,46] 0,287	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	134 (47)	122 (43)	1,19 [0,86-1,66] 0,294	0,043
	Nicht-Weißer	130	133	46 (35)	61 (46)	0,65 [0,39-1,06] 0,084	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	62 (34)	45 (26)	1,52 [0,96-2,40] 0,074	0,111
	Nicht-Weißer	175	185	71 (41)	79 (185)	0,92 [0,60-1,39] 0,682	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-216: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	11 (28)	16 (41)	0,57 [0,22-1,45] 0,236	0,125
	> 100.000	12	11	6 (50)	3 (27)	2,67 [0,47-15,25] 0,270	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	127 (45)	131 (45)	0,995 [0,72-1,38] 0,975	0,914
	> 100.000	134	131	53 (40)	53 (40)	0,96 [0,59-1,57] 0,880	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	100 (40)	92 (36)	1,18 [0,82-1,69] 0,364	0,821
	> 50.000	107	107	34 (32)	32 (30)	1,09 [0,61-1,95] 0,767	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013 Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht und Ethnizität:

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-217: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,87 [0,66-1,16] 0,341
Modell mit zufälligen Effekten	0,87 [0,66-1,16] 0,341
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,81 [0,72-4,51] 0,204
Modell mit zufälligen Effekten	1,81 [0,72-4,51] 0,204

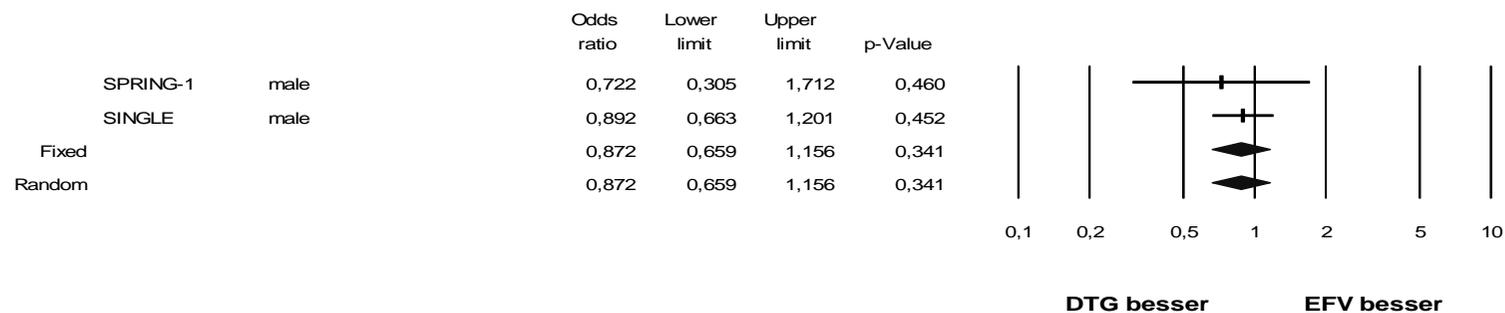
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Weder für die Gruppe der Weißen noch für die Nicht-Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

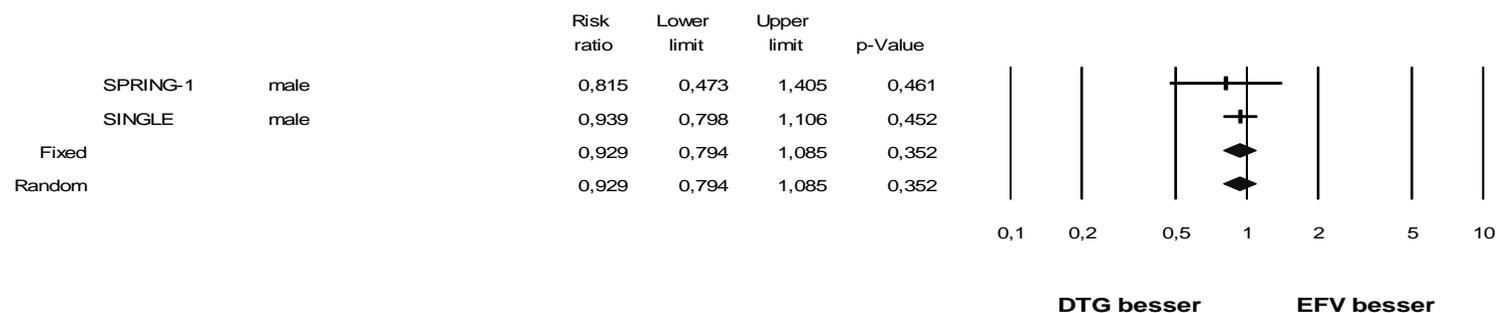
Tabelle 4-218: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,14 [0,84-1,56] 0,402
Modell mit zufälligen Effekten	1,14 [0,84-1,56] 0,402
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,62 [0,39-1,01] 0,053
Modell mit zufälligen Effekten	0,62 [0,39-1,01] 0,053

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

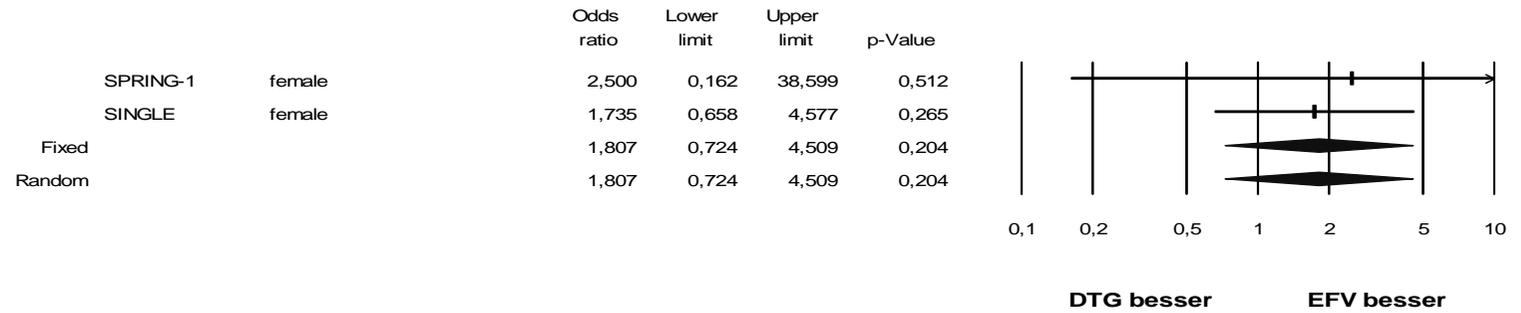


Heterogenität: I Quadrat = 0%

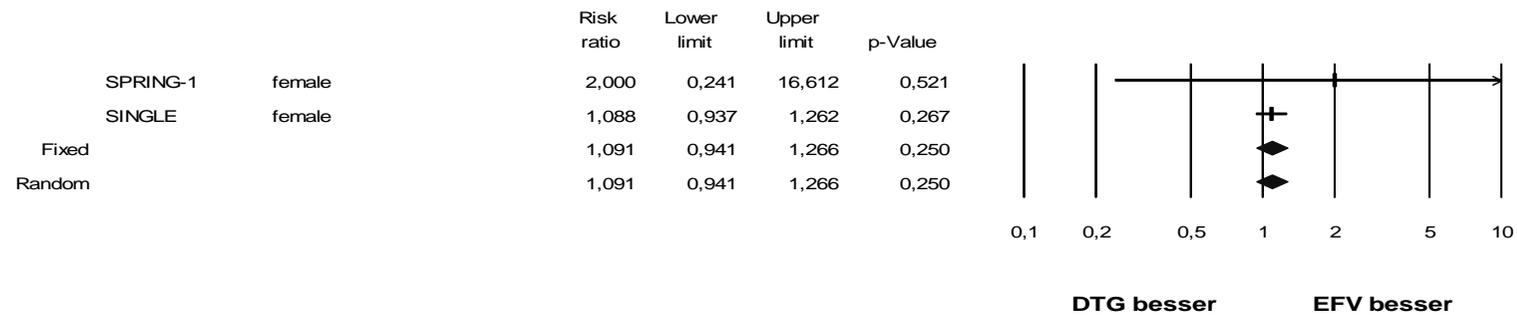


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 48: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

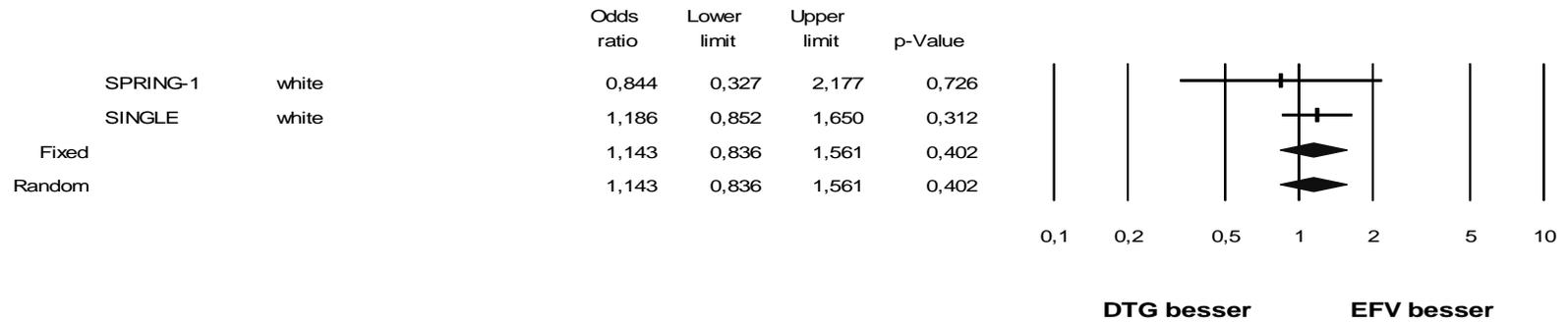


Heterogenität: I Quadrat = 0%

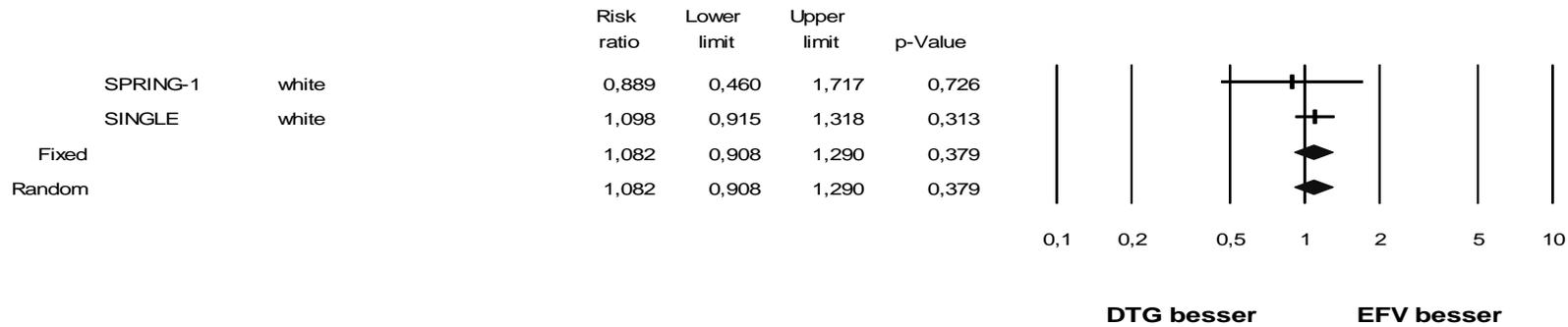


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 49: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%

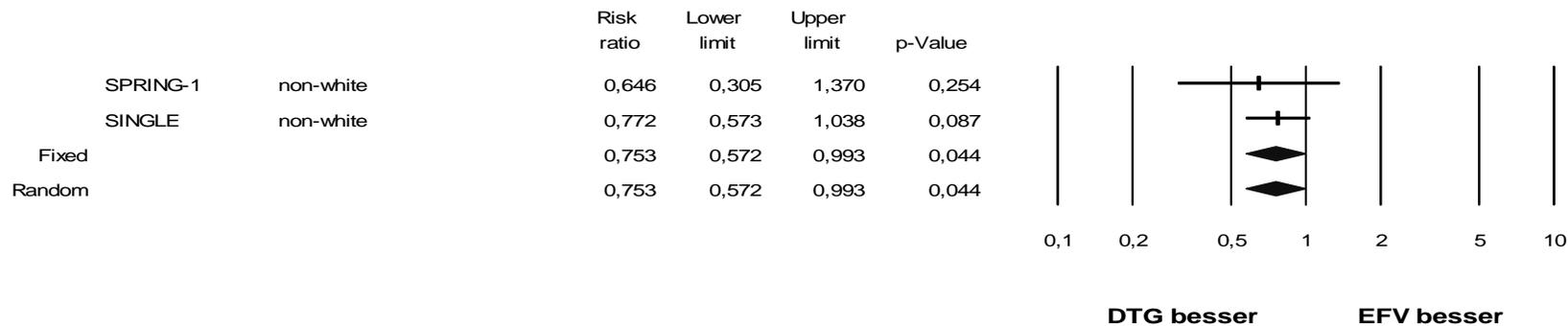


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 50: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 51: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.50 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-219: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	9 (39)	4 (25)	1,93 [0,47-7,88] 0,361	0,161
	≥ 36 Jahre	28	34	10 (36)	17 (50)	0,56 [0,20-1,55] 0,261	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	100 (50)	110 (51)	0,94 [0,64-1,37] 0,735	0,494
	≥ 36 Jahre	212	204	99 (47)	89 (44)	1,13 [0,77-1,67] 0,529	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-220: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	17 (38)	20 (45)	0,73 [0,31-1,70] 0,463	0,399
	weiblich	6	6	2 (33)	1 (17)	2,50 [0,16-38,60] 0,512	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	169 (49)	179 (50)	0,94 [0,70-1,26] 0,676	0,118
	weiblich	67	63	30 (45)	20 (32)	1,74 [0,85-3,57] 0,128	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-221: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	12 (32)	15 (35)	0,86 [0,34-2,18] 0,753	0,254
	Nicht-Weißer	13	7	7 (54)	6 (86)	0,19 [0,02-2,10] 0,178	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	147 (52)	135 (47)	1,19 [0,86-1,66] 0,295	0,113
	Nicht-Weißer	130	133	52 (40)	63 (47)	0,74 [0,45-1,21] 0,229	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-222: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	14 (36)	17 (44)	0,73 [0,29-1,80] 0,488	0,576
	> 100.000	12	11	5 (42)	4 (36)	1,25 [0,23-6,72] 0,795	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	143 (51)	138 (48)	1,14 [0,82-1,58] 0,452	0,285
	> 100.000	134	131	56 (42)	61 (47)	0,82 [0,51-1,34] 0,434	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht und Ethnizität:

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Patienten liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer vor (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-223: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,91 [0,69-1,21] 0,524
Modell mit zufälligen Effekten	0,91 [0,69-1,21] 0,524
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,78 [0,89-3,57] 0,102
Modell mit zufälligen Effekten	1,78 [0,89-3,57] 0,102

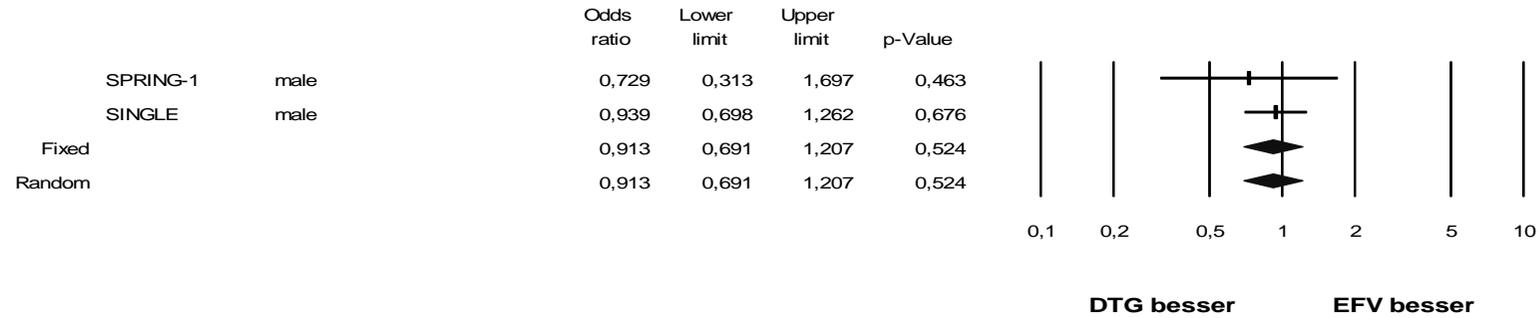
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Weder für die Gruppe der Weißen noch für die Nicht-Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer.

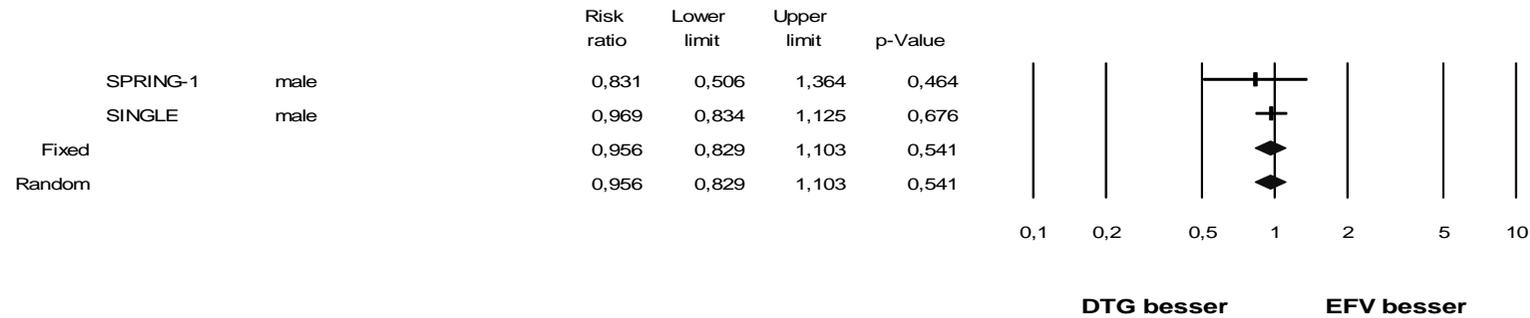
Tabelle 4-224: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,14 [0,84-1,56] 0,400
Modell mit zufälligen Effekten	1,14 [0,84-1,56] 0,400
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 14,0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,70 [0,44-1,13] 0,147
Modell mit zufälligen Effekten	0,64 [0,29-1,44] 0,283

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

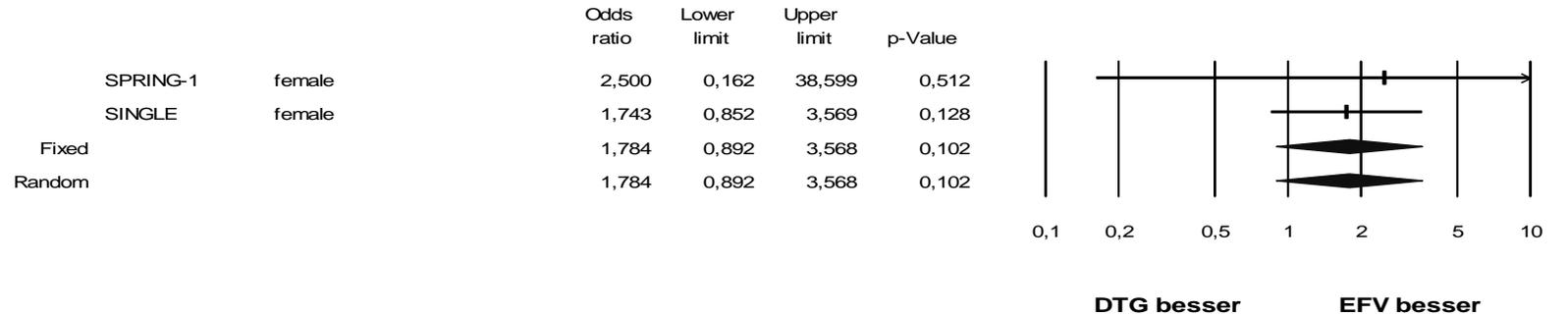


Heterogenität: I Quadrat = 0%

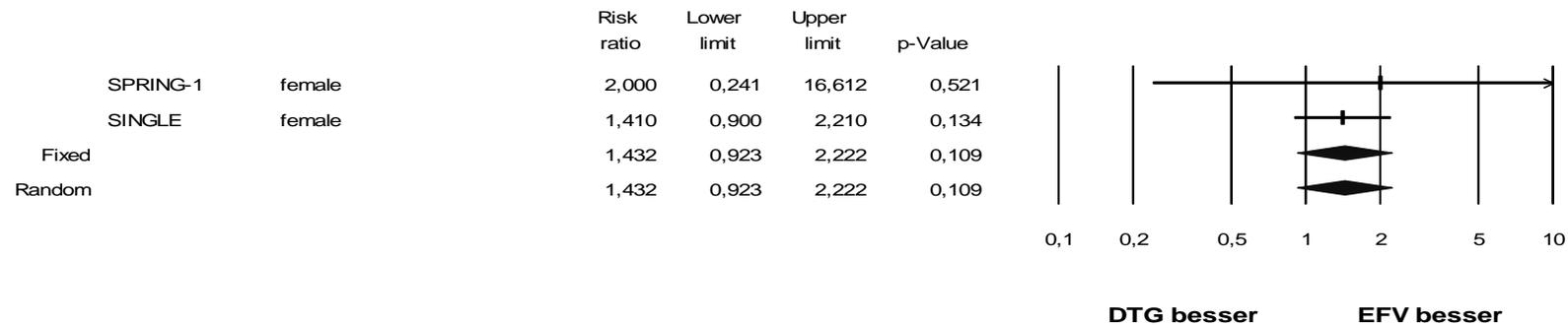


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 52: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

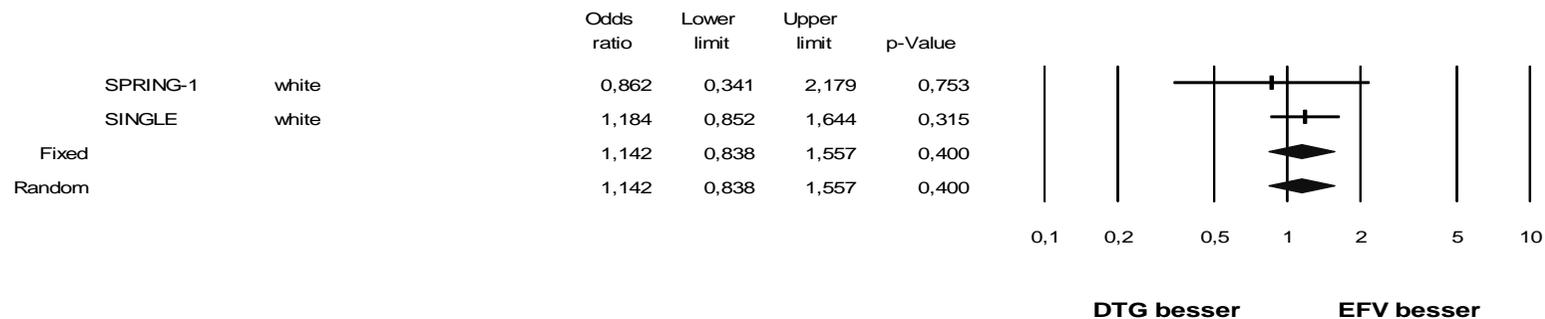


Heterogenität: I Quadrat = 0%

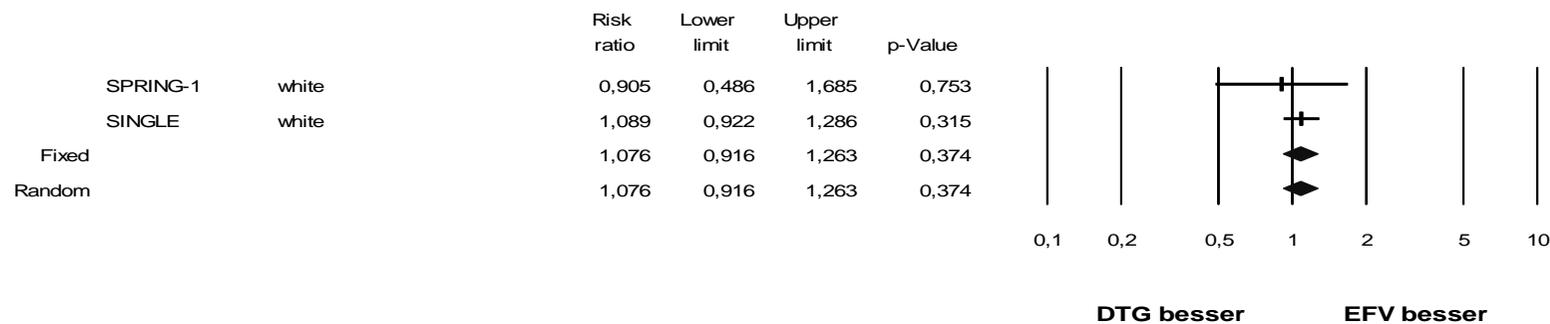


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 53: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

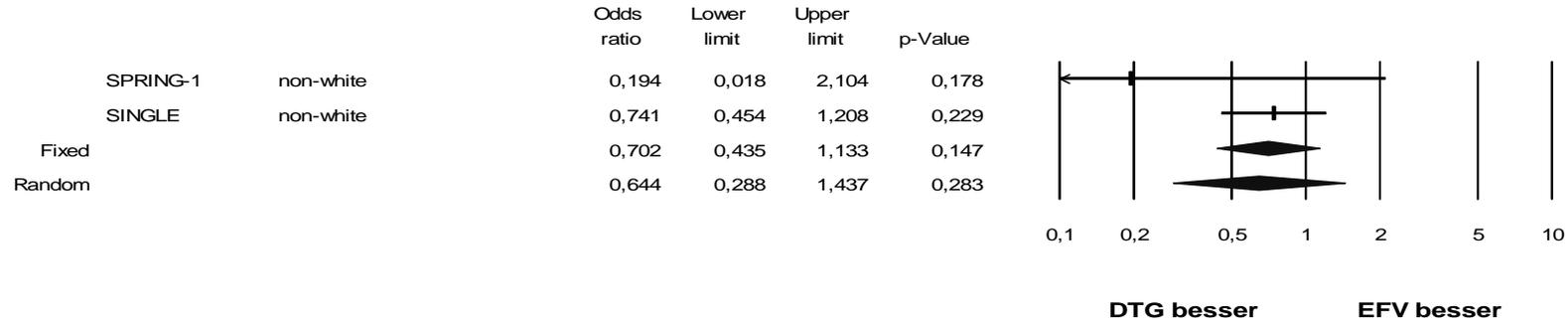


Heterogenität: I Quadrat = 0%

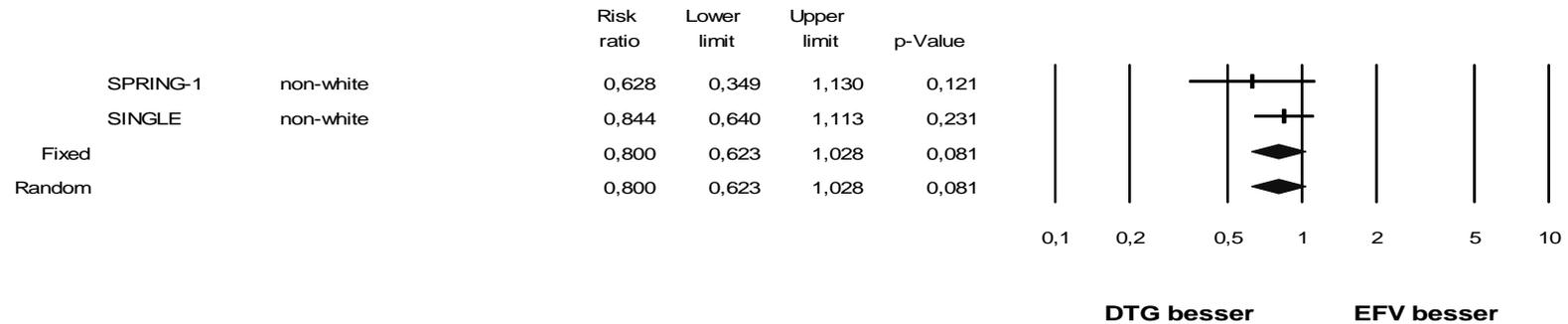


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 54: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 14,0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 55: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Nicht-Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.51 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-225: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	2 (1)	1 (0,5)	2,14 [0,19-23,78] 0,536	0,119
	≥ 36 Jahre	212	204	0 (0)	4 (2)	0,11 [0,01-1,96] 0,131	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 50 Jahre	85	84	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-226: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	1 (0,3)	5 (1)	0,20 [0,02-1,75] 0,146	0,180
	weiblich	67	63	1 (1)	0 (0)	2,87 [0,12-71,63] 0,522	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	108	124	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-227: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	2 (0,7)	3 (1)	0,67 [0,11-4,02] 0,658	0,507
	Nicht-Weißer	130	133	0 (0)	2 (2)	0,20 [0,01-4,24] 0,303	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	175	185	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-228: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	2 (0,7)	3 (1)	0,68 [0,11-4,12] 0,678	0,483
	> 100.000	134	131	0 (0)	2 (2)	0,19 [0,01-4,05] 0,289	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 50.000	107	107	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SAILING wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analysen:

Meta-Analysen auf Ebene der Subgruppen wurden für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, da nur für eine Studie (SINGLE) Ereignisse berichtet wurden.

4.3.1.3.52 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-229: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	2 (1)	1 (0,5)	2,14 [0,19-23,78] 0,536	0,119
	≥ 36 Jahre	212	204	0 (0)	4 (2)	0,11 [0,01-1,96] 0,131	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-230: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	1 (0,3)	5 (1)	0,20 [0,02-1,75] 0,146	0,180
	weiblich	67	63	1 (1)	0 (0)	2,87 [0,12-71,63] 0,522	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	2 (0,7)	3 (1)	0,67 [0,11-4,02] 0,658	0,507
	Nicht-Weißer	130	133	0 (0)	2 (2)	0,20 [0,01-4,24] 0,303	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	2 (0,7)	3 (1)	0,68 [0,11-4,12] 0,678	0,483
	> 100.000	134	131	0 (0)	2 (2)	0,19 [0,01-4,05] 0,289	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 gemeldet. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen:

Meta-Analysen auf Ebene der Subgruppen wurden für diesen Endpunkt nicht durchgeführt, da nur für eine Studie (SINGLE) Ereignisse berichtet wurden.

4.3.1.3.53 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ – RCT**Subgruppen: Alter**

Tabelle 4-233: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	2 (13)	0,12 [0,01-2,76] 0,187	0,678
	≥ 36 Jahre	28	34	1 (4)	4 (12)	0,28 [0,03-2,64] 0,265	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	15 (7)	40 (19)	0,35 [0,19-0,66] 0,001	0,192
	≥ 36 Jahre	212	204	6 (3)	30 (15)	0,17 [0,07-0,42] <0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	21 (8)	24 (9)	0,89 [0,48-1,63] 0,696	0,549
	≥ 50 Jahre	85	84	0 (0)	1 (1)	0,33 [0,01-8,12] 0,494	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-234: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	6 (14)	0,14 [0,02-1,25] 0,079	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	17 (5)	59 (17)	0,26 [0,15-0,46] <0,001	0,829
	weiblich	67	63	4 (6)	11 (17)	0,30 [0,09-0,998] 0,0497	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	12 (5)	13 (5)	0,88 [0,39-1,96] 0,748	0,958
	weiblich	108	124	9 (8)	12 (10)	0,85 [0,34-2,10] 0,722	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	1 (3)	5 (12)	0,21 [0,02-1,84] 0,157	0,903
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	1 (14)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	16 (6)	46 (16)	0,31 [0,17-0,56] <0,001	0,367
	Nicht-Weißer	130	133	5 (4)	24 (18)	0,18 [0,07-0,49] <0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	8 (4)	10 (6)	0,77 [0,30-1,99] 0,587	0,787
	Nicht-Weißer	175	185	13 (7)	15 (8)	0,91 [0,42-1,97] 0,810	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-236: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	1 (3)	4 (10)	0,23 [0,03-2,16] 0,199	0,834
	> 100.000	12	11	0 (0)	2 (18)	0,15 [0,01-3,55] 0,241	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	16 (6)	49 (17)	0,30 [0,16-0,53] <0,001	0,529
	> 100.000	134	131	5 (4)	21 (16)	0,20 [0,07-0,56] 0,002	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	14 (6)	17 (7)	0,83 [0,40-1,72] 0,618	0,949
	> 50.000	107	107	7 (7)	8 (7)	0,87 [0,30-2,48] 0,789	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation..

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter:

Sowohl für die unter 36-Jährigen als auch für die ≥ 36 -Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,34 bzw. OR=0,18) zugunsten von DTG (jeweils bei einem I^2 von 0%).

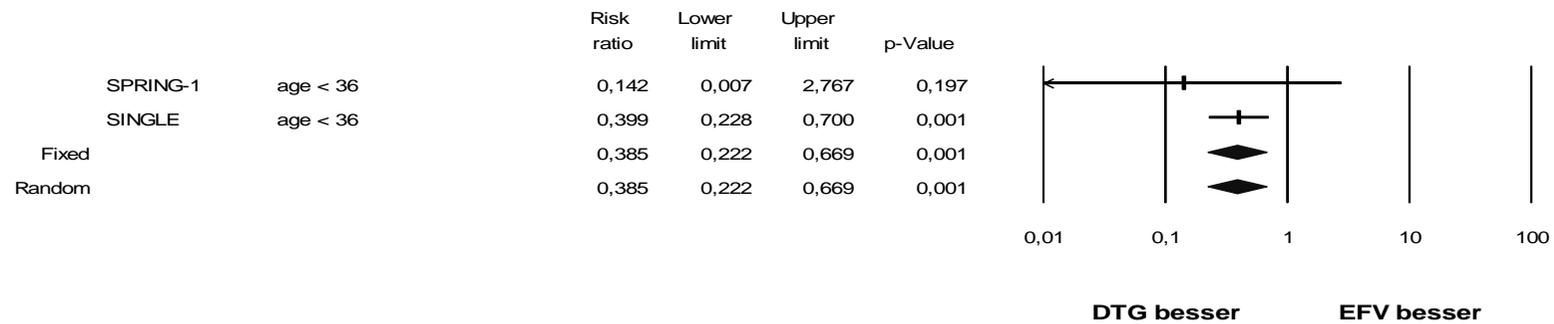
Tabelle 4-237: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,34 [0,18-0,62] 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,34 [0,18-0,62] 0,001
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,18 [0,08-0,42] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,18 [0,08-0,42] <0,001

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

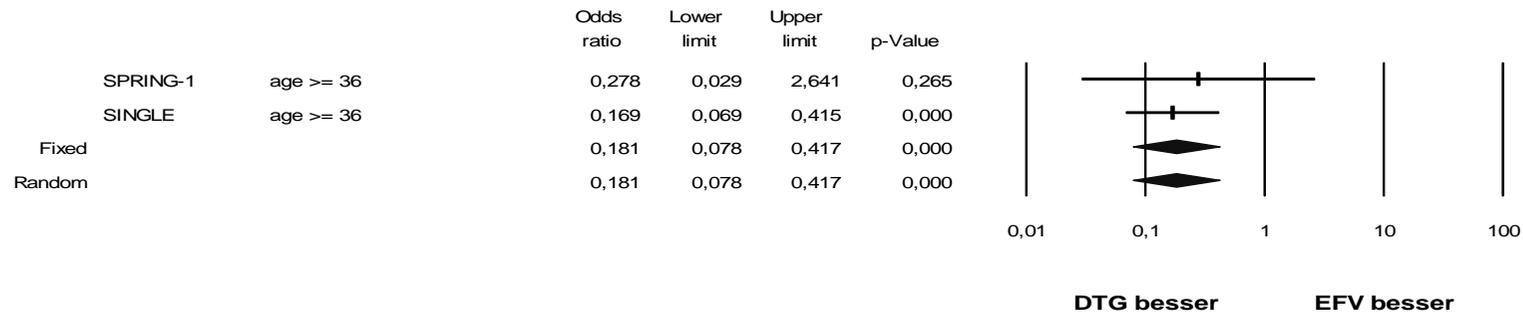


Heterogenität: I Quadrat = 0%

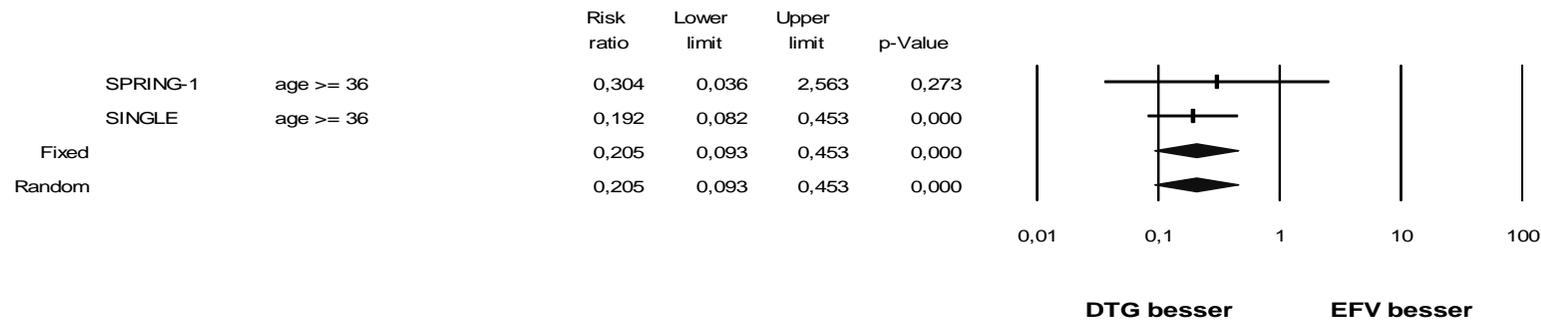


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 56: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 57: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.54 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 96“ – RCT**Subgruppen: Alter**

Tabelle 4-238: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	1 (4)	2 (13)	0,32 [0,03-3,85] 0,368	0,718
	≥ 36 Jahre	28	34	1 (4)	6 (18)	0,17 [0,02-1,53] 0,115	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	17 (8)	41 (19)	0,39 [0,21-0,71] 0,002	0,629
	≥ 36 Jahre	212	204	12 (6)	33 (16)	0,31 [0,16-0,62] <0,001	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-239: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	8 (18)	0,21 [0,04-1,05] 0,057	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	24 (7)	63 (18)	0,35 [0,21-0,57] <0,001	0,875
	weiblich	67	63	5 (7)	11 (17)	0,38 [0,12-1,17] 0,091	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-240: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	2 (5)	7 (16)	0,29 [0,06-1,47] 0,134	0,760
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	1 (14)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	20 (7)	49 (17)	0,37 [0,21-0,63] <0,001	0,798
	Nicht-Weißer	130	133	9 (7)	25 (19)	0,32 [0,14-0,72] 0,006	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	2 (5)	4 (10)	0,47 [0,08-2,75] 0,404	0,277
	> 100.000	12	11	0 (0)	4 (36)	0,07 [0,003-1,42] 0,083	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	20 (7)	51 (18)	0,36 [0,21-0,62] <0,001	0,911
	> 100.000	134	131	9 (7)	23 (18)	0,34 [0,15-0,76] 0,009	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.55 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-242: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	2 (13)	0,12 [0,01-2,76] 0,187	0,284
	≥ 36 Jahre	28	34	1 (4)	1 (3)	1,22 [0,07-20,47] 0,889	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	2 (1)	6 (3)	0,35 [0,07-1,75] 0,200	0,915
	≥ 36 Jahre	212	204	3 (1,4)	9 (4)	0,31 [0,08-1,17] 0,083	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	16 (6)	8 (3)	2,11 [0,89-5,01] 0,091	0,420
	≥ 50 Jahre	85	84	3 (4)	3 (4)	0,99 [0,19-5,04] 0,988	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-243: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	3 (7)	0,31 [0,03-3,11] 0,320	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	5 (1)	12 (3)	0,42 [0,15-1,20] 0,106	0,463
	weiblich	67	63	0 (0)	3 (5)	0,13 [0,01-2,53] 0,177	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	18 (7)	9 (4)	1,98 [0,87-4,51] 0,102	0,338
	weiblich	108	124	1 (0,9)	2 (2)	0,57 [0,05-6,38] 0,648	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-244: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	0 (0)	3 (7)	0,15 [0,01-3,01] 0,215	0,277
	Nicht-Weißer	13	7	1 (8)	0 (0)	1,80[0,07-50,10] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	3 (1)	7 (2)	0,42 [0,11-1,66] 0,217	0,603
	Nicht-Weißer	130	133	2 (2)	8 (6)	0,24 [0,05-1,17] 0,078	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	9 (5)	6 (3)	1,98 [0,87-4,51] 0,102	0,338
	Nicht-Weißer	175	185	10 (6)	5 (3)	0,57 [0,05-6,38] 0,648	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-245: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	1 (3)	2 (5)	0,49 [0,04-5,60] 0,564	0,791
	> 100.000	12	11	0 (0)	1 (9)	0,28 [0,01-7,62] 0,450	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	3 (1)	8 (3)	0,38 [0,10-1,44] 0,155	0,745
	> 100.000	134	131	2 (1)	7 (5)	0,27 [0,06-1,32] 0,105	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	13 (5)	8 (3)	1,69 [0,69-4,16] 0,251	0,819
	> 50.000	107	107	6 (6)	3 (3)	2,06 [0,50-8,46] 0,316	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.56 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-246: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	3 (19)	0,08[0,004-1,71] 0,107	0,146
	≥ 36 Jahre	28	34	2 (7)	2 (6)	1,23 [0,16-9,34] 0,841	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	3 (1)	7 (3)	0,45 [0,11-1,76] 0,249	0,842
	≥ 36 Jahre	212	204	4 (2)	10 (5)	0,37 [0,12-1,21] 0,100	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Die Subgruppenanalysen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Für SINGLE liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-247: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	4 (9)	0,47 [0,08-2,68] 0,392	0,797
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	7 (2)	14 (4)	0,50 [0,20-1,26] 0,143	0,390
	weiblich	67	63	0 (0)	3 (5)	0,13 [0,01-2,53] 0,177	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-248: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions - Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	1 (3)	5 (12)	0,21 [0,02-1,84] 0,157	0,286
	Nicht-Weißer	13	7	1 (8)	0 (0)	1,80[0,07-50,10] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	5 (2)	9 (3)	0,55 [0,18-1,66] 0,289	0,407
	Nicht-Weißer	130	133	2 (2)	8 (6)	0,24 [0,05-1,17] 0,078	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-249: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	2 (5)	4 (10)	0,47 [0,08-2,75] 0,404	0,784
	> 100.000	12	11	0 (0)	1 (9)	0,28 [0,01-7,62] 0,450	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	5 (2)	8 (3)	0,64 [0,21-1,97] 0,433	0,248
	> 100.000	134	131	2 (9)	1 (7)	0,21 [0,04-0,97] 0,046	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.57 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-250: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	1 (0,5)	1 (0,5)	1,07 [0,07-17,14] 0,965	0,718
	≥ 36 Jahre	212	204	4 (2)	2 (1)	1,94 [0,35-10,72] 0,446	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	8 (3)	11 (4)	0,74 [0,29-1,86] 0,516	0,499
	≥ 50 Jahre	85	84	2 (2)	5 (6)	0,38 [0,07-2,02] 0,257	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-251: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	4 (1)	2 (0,6)	2,06 [0,38-11,34] 0,965	0,637
	weiblich	67	63	1 (1)	1 (2)	0,94 [0,06-15,35] 0,965	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	9 (4)	12 (5)	0,71 [0,29-1,71] 0,440	0,446
	weiblich	108	124	1 (0,9)	4 (3)	0,28 [0,03-2,55] 0,259	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-252: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	2 (0,7)	1 (0,4)	2,01[0,18-22,34] 0,568	0,864
	Nicht-Weißer	130	133	3 (2)	2 (2)	1,55 [0,25-9,41] 0,636	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	6 (3)	9 (5)	0,64 [0,22-1,83] 0,401	0,683
	Nicht-Weißer	175	185	3 (2)	7 (4)	0,44 [0,11-1,74] 0,244	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-253: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	4 (1)	2 (0,7)	2,07 [0,38-11,41] 0,402	0,652
	> 100.000	134	131	1 (0,7)	1 (0,8)	0,98 [0,06-13,79] 0,987	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	6 (2)	12 (5)	0,50 [0,18-1,35] 0,170	0,429
	> 50.000	107	107	4 (4)	4 (4)	1,00 [0,24-4,11] 1,000	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.58 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-254: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	1 (0,5)	1 (0,5)	1,07 [0,07-17,14] 0,965	0,936
	≥ 36 Jahre	212	204	5 (2)	4 (2)	1,21 [0,32-4,56] 0,781	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-255: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	5 (1)	3 (0,8)	1,72 [0,41-7,25] 0,460	0,361
	weiblich	67	63	1 (1)	2 (3)	0,46 [0,04-5,23] 0,533	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-256: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	3 (1)	2 (0,7)	1,51 [0,25-9,11] 0,653	0,753
	Nicht-Weißer	130	133	3 (2)	3 (2)	1,02 [0,20-5,17] 0,977	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-257: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	5 (2)	4 (1)	1,29 [0,34-4,86] 0,706	0,860
	> 100.000	134	131	1 (0,7)	1 (0,8)	0,98 [0,06-15,79] 0,987	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.59 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-258: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	4 (2)	3 (1)	1,43 [0,32-6,46] 0,644	0,707
	≥ 36 Jahre	212	204	4 (2)	4 (2)	0,96 [0,24-3,90] 0,956	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	1 (0,4)	2 (0,7)	0,51 [0,05-5,65] 0,583	0,827
	≥ 50 Jahre	85	84	0 (0)	1 (1)	0,33 [0,01-8,12] 0,494	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-259: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	6 (2)	5 (1)	1,24 [0,37-4,09] 0,729	0,817
	weiblich	67	63	2 (3)	2 (3)	0,94 [0,13-6,87] 0,950	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	1 (0,4)	2 (0,8)	0,48 [0,04-5,28] 0,545	0,913
	weiblich	108	124	0 (0)	1 (0,8)	0,38 [0,02-9,41] 0,554	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-260: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	7 (2)	5 (2)	1,42 [0,44-4,51] 0,557	0,453
	Nicht-Weißer	130	133	1 (0,8)	2 (2)	0,51 [0,05-5,67] 0,582	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	1 (0,6)	1 (0,6)	0,97 [0,06-15,66] 0,984	0,465
	Nicht-Weißer	175	185	0 (0)	2 (1)	0,21 [0,01-4,39] 0,314	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-261: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	6 (2)	6 (2)	1,03 [0,33-3,23] 0,961	0,634
	> 100.000	134	131	2 (1)	1 (0,8)	1,97 [0,18-21,99] 0,582	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	1 (0,4)	3 (1)	0,34 [0,04-3,27] 0,348	-
	> 50.000	107	107	0 (0)	0 (0)	n.d.	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING sind nur in der Gruppe mit Baseline Viruslast ≤ 50.000 Kopien/ml Ereignisse aufgetreten. Es kann somit kein Interaktions-p-Wert angegeben werden.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.60 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-262: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	28	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	2 (1)	5 (2)	1,42 [0,08-2,19] 0,303	0,737
	≥ 36 Jahre	212	204	2 (0,9)	3 (1)	0,64 [0,11-3,86] 0,625	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-263: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	3 (0,9)	6 (02)	0,51 [0,13-2,05] 0,342	0,946
	weiblich	67	63	1 (1)	2 (3)	0,46 [0,04-5,23] 0,533	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-264: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	3 (1)	6 (2)	0,50 [0,12-2,01] 0,325	0,987
	Nicht-Weißer	130	133	1 (0,8)	2 (2)	0,51 [0,05-5,67] 0,582	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-265: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	3 (1)	7 (2)	0,44 [0,11-1,70] 0,231	0,608
	> 100.000	134	131	1 (0,7)	1 (0,8)	0,98 [0,06-15,79] 0,987	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.61 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-266: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	6 (26)	9 (56)	0,28 [0,07-1,07] 0,062	0,421
	≥ 36 Jahre	28	34	6 (21)	11 (32)	0,57 [0,18-1,81] 0,340	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	51 (25)	107 (50)	0,34 [0,23-0,52] <0,001	0,767
	≥ 36 Jahre	212	204	60 (28)	105 (51)	0,37 [0,25-0,56] <0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	47 (17)	49 (18)	0,98 [0,63-1,52] 0,915	0,044
	≥ 50 Jahre	85	84	10 (12)	22 (26)	0,38 [0,17-0,85] 0,019	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt für die Gruppe der ≥ 50-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der < 50-Jährigen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-267: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	10 (22)	17 (39)	0,45 [0,18-1,15] 0,095	0,940
	weiblich	6	6	2 (33)	3 (50)	0,50 [0,05-5,15] 0,560	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	84 (24)	190 (53)	0,28 [0,20-0,39] <0,001	<0,001
	weiblich	67	63	27 (40)	22 (35)	1,26 [0,62-2,56] 0,527	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	44 (18)	49 (21)	0,83 [0,53-1,30] 0,413	0,548
	weiblich	108	124	13 (12)	22 (18)	0,64 [0,30-1,33] 0,229	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei den männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-268: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	7 (18)	19 (44)	0,29 [0,10-0,79] 0,016	0,052
	Nicht-Weißer	13	7	5 (38)	1 (14)	3,75[0,34-41,08] 0,279	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	75 (26)	145 (51)	0,35 [0,24-0,49] <0,001	0,717
	Nicht-Weißer	130	133	36 (28)	66 (50)	0,39 [0,23-0,65] <0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	33 (18)	28 (16)	1,18 [0,68-2,05] 0,560	0,042
	Nicht-Weißer	175	185	24 (14)	43 (23)	0,53 [0,30-0,91] 0,022	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Der Effekt für die Gruppe der Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der Nicht-Weißen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt für die Gruppe der Nicht-Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der Weißen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-269: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	10 (26)	17 (44)	0,45 [0,17-1,16] 0,099	0,876
	> 100.000	12	11	2 (17)	3 (27)	0,53 [0,07-4,01] 0,541	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	76 (27)	153 (53)	0,33 [0,23-0,47] <0,001	0,393
	> 100.000	134	131	5 (4)	21 (16)	0,43 [0,26-0,72] 0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	40 (16)	55 (22)	0,69 [0,44-1,08] 0,111	0,322
	> 50.000	107	107	17 (16)	16 (15)	1,07 [0,51-2,26] 0,850	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Für die Gruppe der männlichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,29) zugunsten DTG (bei einem I^2 von 0%). Für die Frauen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) kein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle 4-270: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,29 [0,22-0,40] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,29 [0,22-0,40] <0,001
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,16 [0,59-2,30] 0,664
Modell mit zufälligen Effekten	1,16 [0,59-2,30] 0,664

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

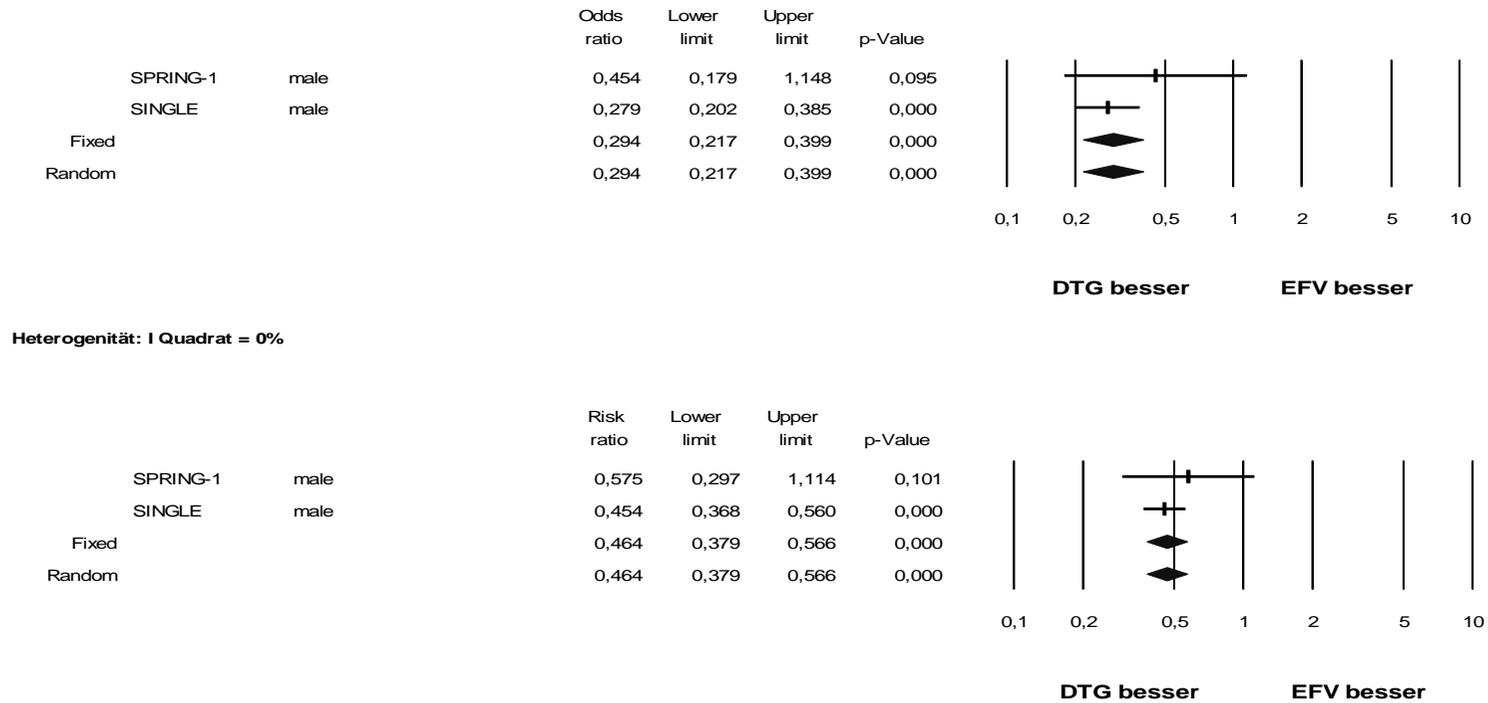
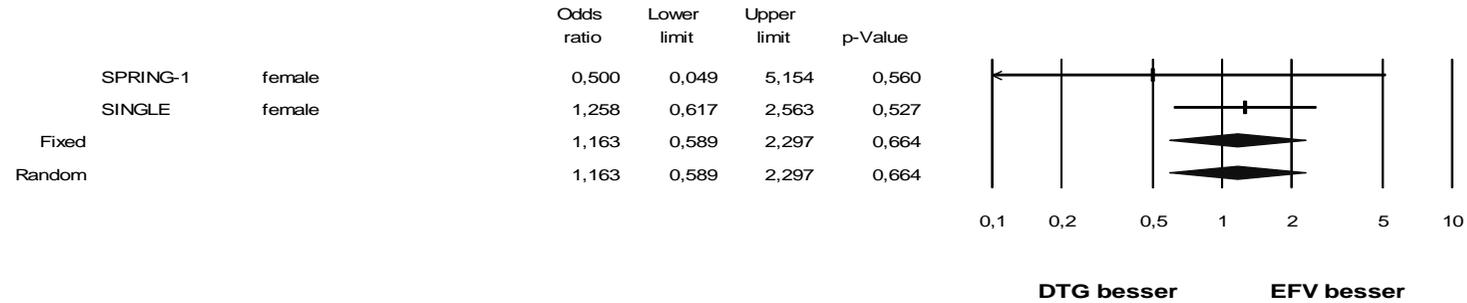
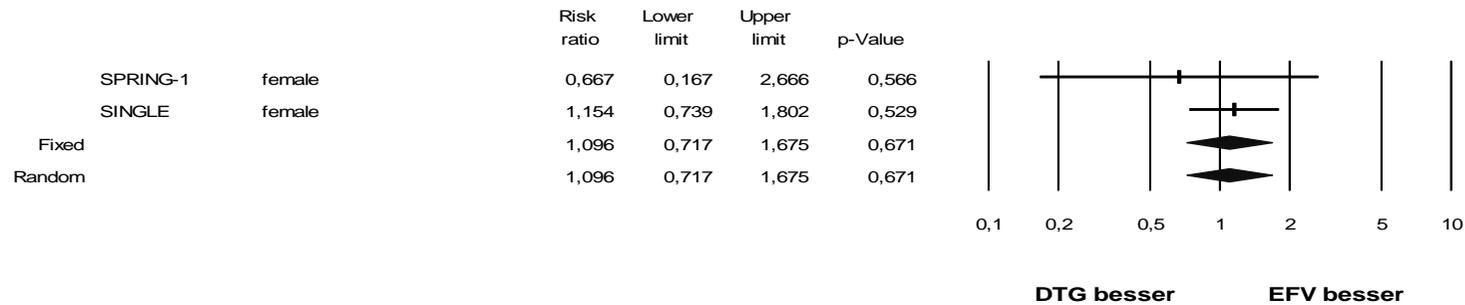


Abbildung 58: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 59: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.62 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-271: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	7 (30)	9 (56)	0,34 [0,09-1,29] 0,112	0,667
	≥ 36 Jahre	28	34	6 (21)	12 (35)	0,50 [0,16-1,57] 0,235	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	57 (28)	117 (54)	0,33 [0,22-0,50] <0,001	0,596
	≥ 36 Jahre	212	204	64 (30)	108 (53)	0,38 [0,26-0,58] <0,001	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-272: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	11 (24)	18 (41)	0,47 [0,19-1,16] 0,100	0,958
	weiblich	6	6	2 (33)	3 (50)	0,50 [0,05-5,15] 0,560	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	94 (27)	202 (57)	0,28 [0,21-0,39] <0,001	<0,001
	weiblich	67	63	27 (40)	23 (37)	1,17 [0,58-2,38] 0,657	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant. Der Effekt bei den männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-273: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	8 (21)	20 (47)	0,31 [0,12-0,82] 0,019	0,058
	Nicht-Weißer	13	7	5 (38)	1 (14)	3,75[0,34-41,08] 0,279	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	79 (28)	155 (54)	0,32 [0,23-0,46] <0,001	0,312
	Nicht-Weißer	130	133	42 (32)	69 (52)	0,44 [0,27-0,73] 0,001	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Der Effekt für die Gruppe der Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe Nicht-Weißen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-274: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	11 (28)	18 (46)	0,46 [0,18-1,17] 0,104	0,894
	> 100.000	12	11	2 (17)	3 (27)	0,53 [0,07-4,01] 0,541	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	84 (30)	161 (56)	0,34 [0,24-0,48] <0,001	0,597
	> 100.000	134	131	37 (28)	64 (49)	0,40 [0,24-0,67] <0,001	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

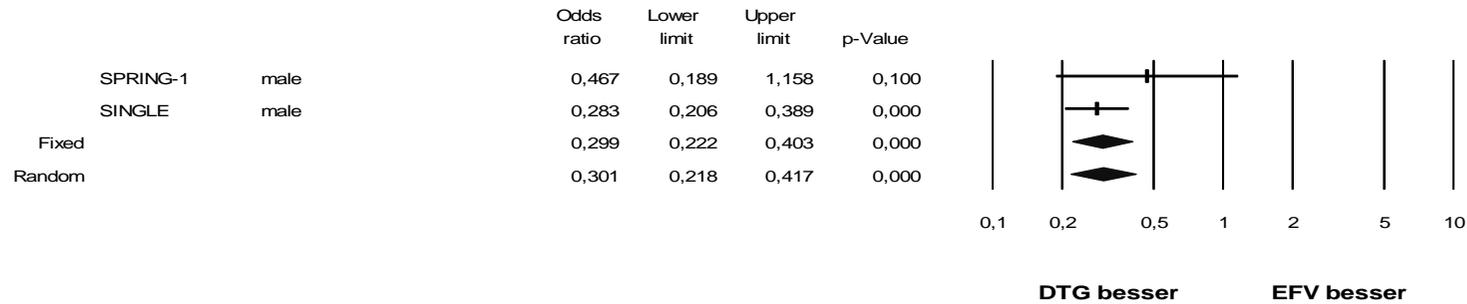
Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Für die Gruppe der männlichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,30) zugunsten DTG (bei geringer Heterogenität). Für die Frauen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) kein statistisch signifikanter Effekt.

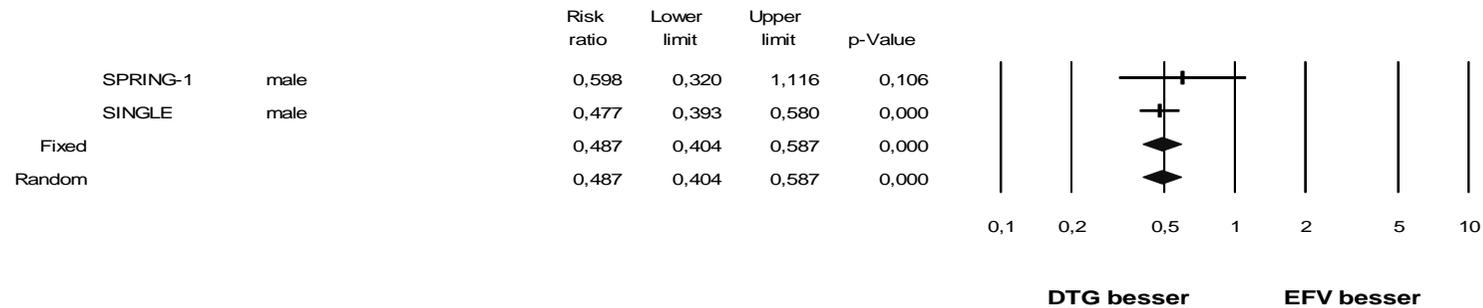
Tabelle 4-275: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 4,1\%$	
Modell mit festen Effekten	0,30 [0,22-0,40] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,30 [0,22-0,42] <0,001
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,09 [0,56-2,15] 0,798
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,56-2,15] 0,798

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

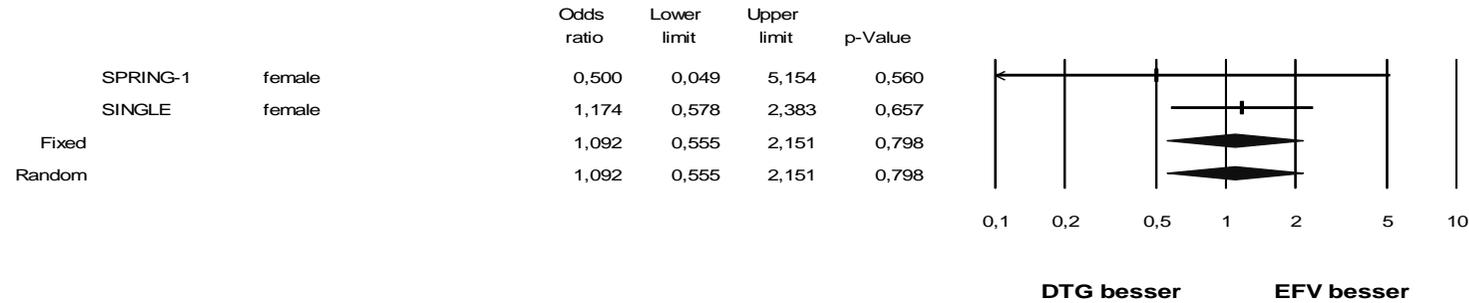


Heterogenität: I Quadrat = 4,1%

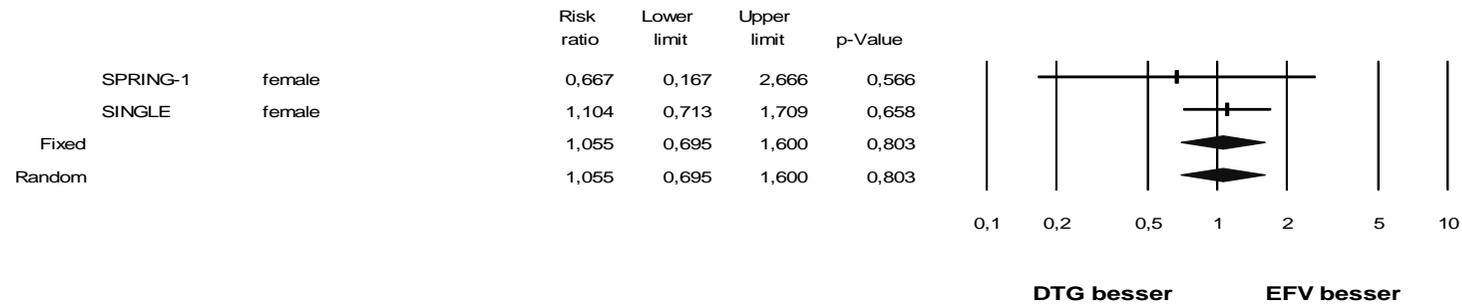


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 60: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 61: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.63 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-276: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	3 (13)	4 (25)	0,45 [0,09-2,37] 0,346	0,688
	≥ 36 Jahre	28	34	3 (11)	10 (29)	0,29 [0,07-1,18] 0,083	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	67 (33)	81 (38)	0,82 [0,55-1,23] 0,337	0,099
	≥ 36 Jahre	212	204	58 (27)	87 (43)	0,51 [0,34-0,76] 0,001	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	30 (11)	24 (9)	1,31 [0,75-2,31] 0,346	0,952
	≥ 50 Jahre	85	84	10 (12)	8 (10)	1,27 [0,47-3,39] 0,637	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den ≥ 36-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-277: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	6 (13)	13 (30)	0,37 [0,13-1,08] 0,068	0,885
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,33 [0,02-6,86] 0,476	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	107 (31)	153 (31)	0,59 [0,43-0,81] <0,001	0,114
	weiblich	67	63	18 (27)	15 (24)	1,18 [0,53-2,60] 0,689	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	31 (12)	18 (8)	1,74 [0,94-3,20] 0,076	0,104
	weiblich	108	124	9 (8)	14 (11)	0,71 [0,30-1,72] 0,454	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den männlichen Patienten ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-278: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	4 (11)	12 (28)	0,30 [0,09-1,04] 0,058	0,757
	Nicht-Weißer	13	7	2 (15)	2 (29)	0,46 [0,05-4,21] 0,488	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	89 (31)	119 (42)	0,64 [0,45-0,90] 0,010	0,843
	Nicht-Weißer	130	133	36 (28)	48 (36)	0,68 [0,40-1,14] 0,145	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	25 (14)	13 (7)	2,01 [0,99-4,07] 0,053	0,079
	Nicht-Weißer	175	185	15 (9)	19 (10)	0,82 [0,40-1,67] 0,022	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt für die Gruppe der Nicht-Weißen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, für die Gruppe der Weißen ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-279: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	4 (10)	14 (36)	0,20 [0,06-0,69] 0,011	0,056
	> 100.000	12	11	2 (17)	0 (0)	4,62 [0,25-86,72] 0,307	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	91 (33)	119 (41)	0,68 [0,49-0,96] 0,030	0,567
	> 100.000	134	131	34 (25)	49 (37)	0,57 [0,34-0,96] 0,036	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	27 (11)	19 (7)	1,50 [0,81-2,78] 0,193	0,435
	> 50.000	107	107	13 (12)	13 (12)	1,00 [0,44-2,27] 1,000	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Der Effekt bei der Gruppe mit ≤ 100.000 Kopien/ml ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei der Gruppe mit > 100.000 Kopien/ml liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter und Geschlecht:

Für die Gruppe der ≥ 36 -Jährigen liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,79) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Gruppe der unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt in der Meta-Analyse vor.

Tabelle 4-280: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,79 [0,54-1,17] 0,248
Modell mit zufälligen Effekten	0,79 [0,54-1,17] 0,248
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,49 [0,33-0,72] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,49 [0,33-0,72] <0,001

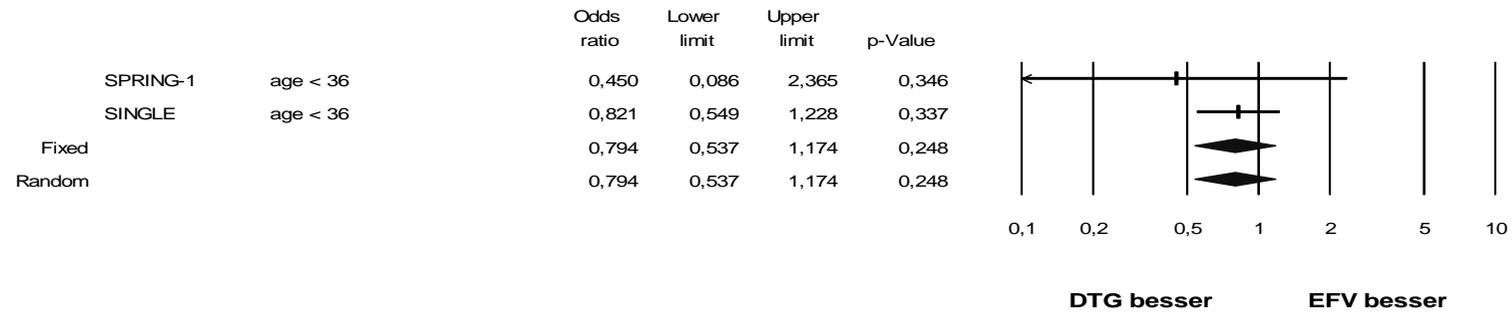
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Gruppe der männlichen Patienten liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,57) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt in der Meta-Analyse vor.

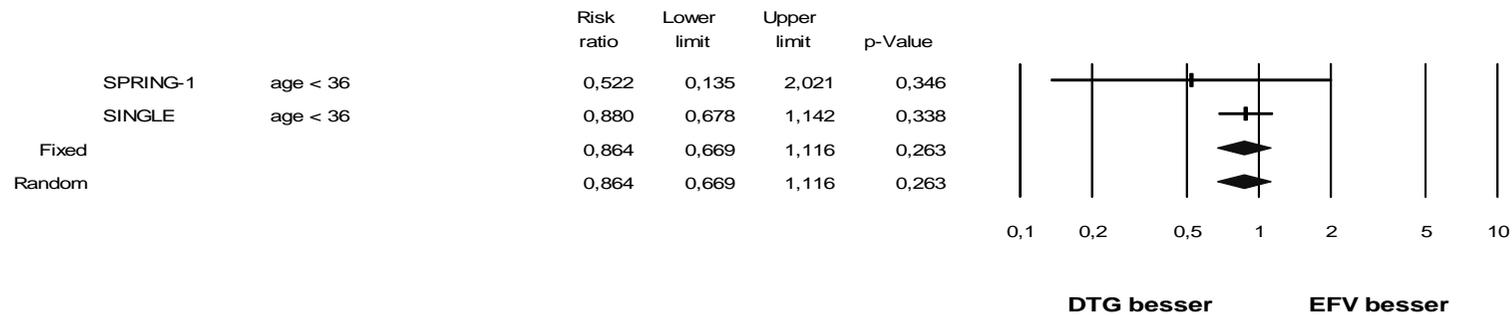
Tabelle 4-281: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,57 [0,42-0,77] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,57 [0,42-0,77] <0,001
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,09 [0,51-2,36] 0,823
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [0,51-2,36] 0,823

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

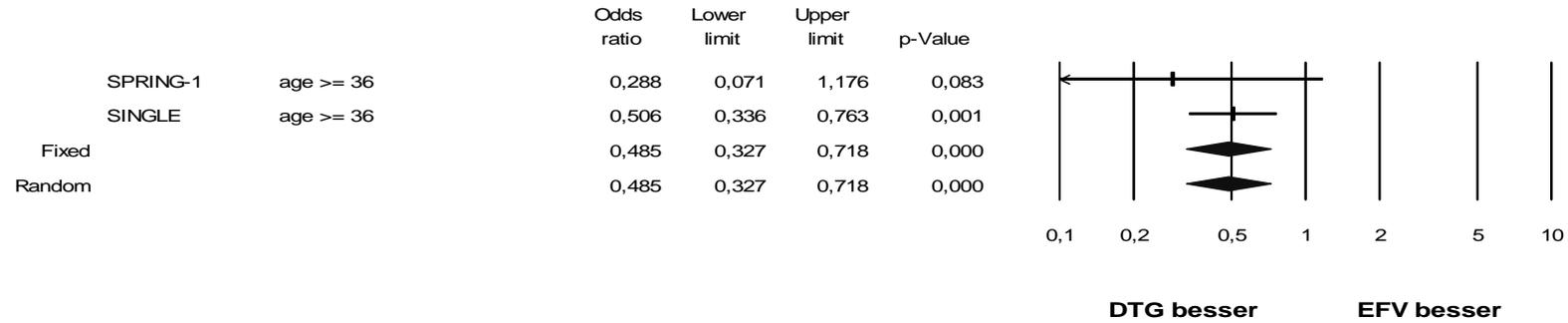


Heterogenität: I Quadrat = 0%

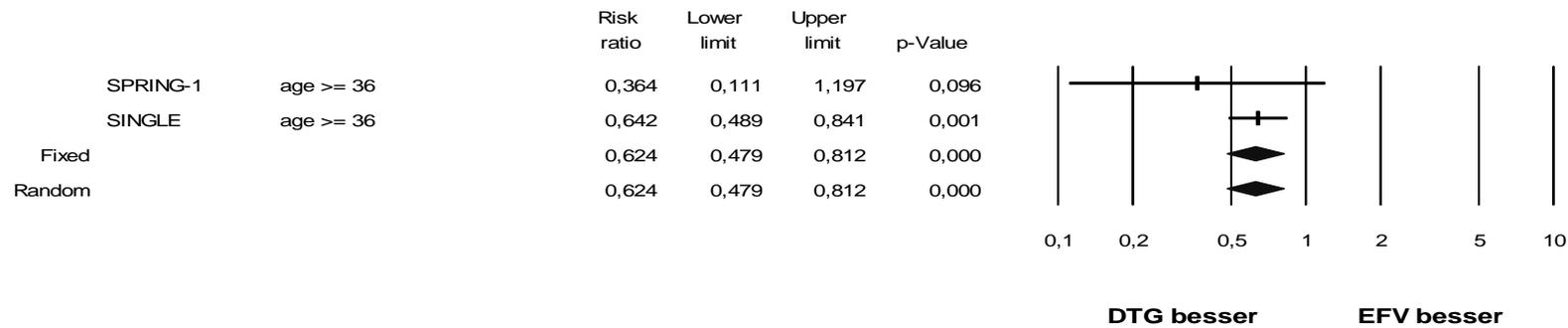


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 62: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

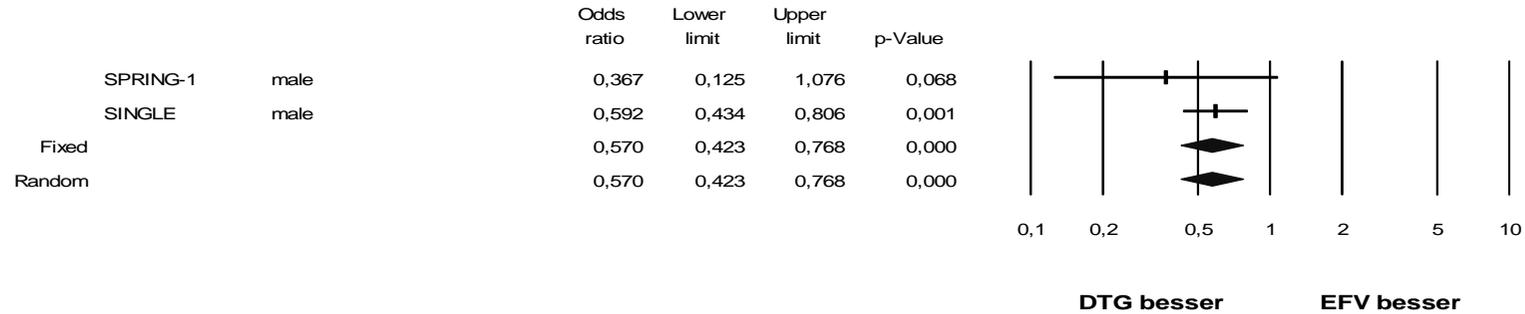


Heterogenität: I Quadrat = 0%

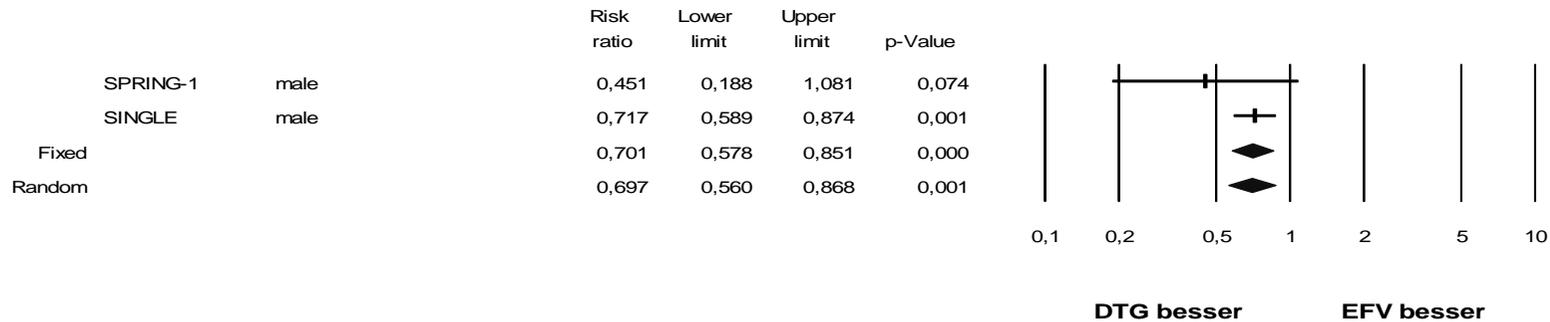


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 63: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

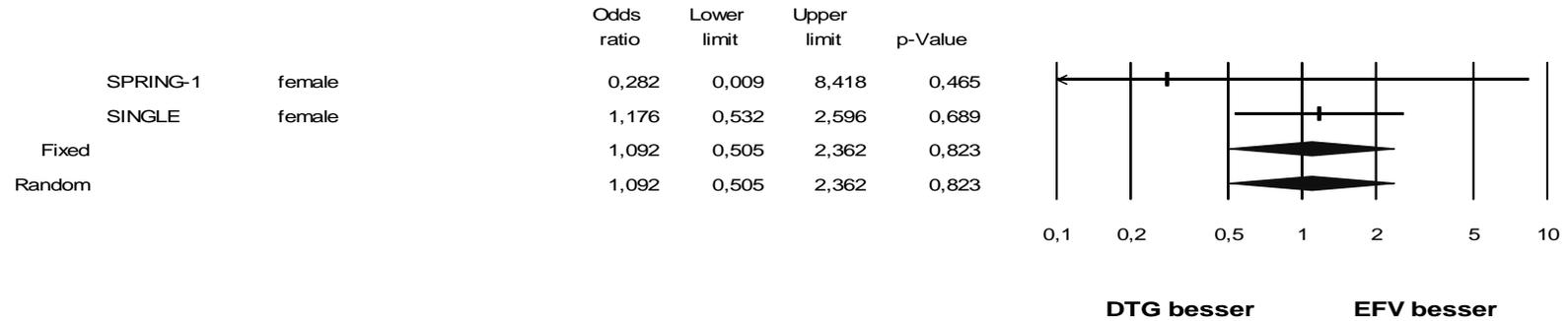


Heterogenität: I Quadrat = 0%

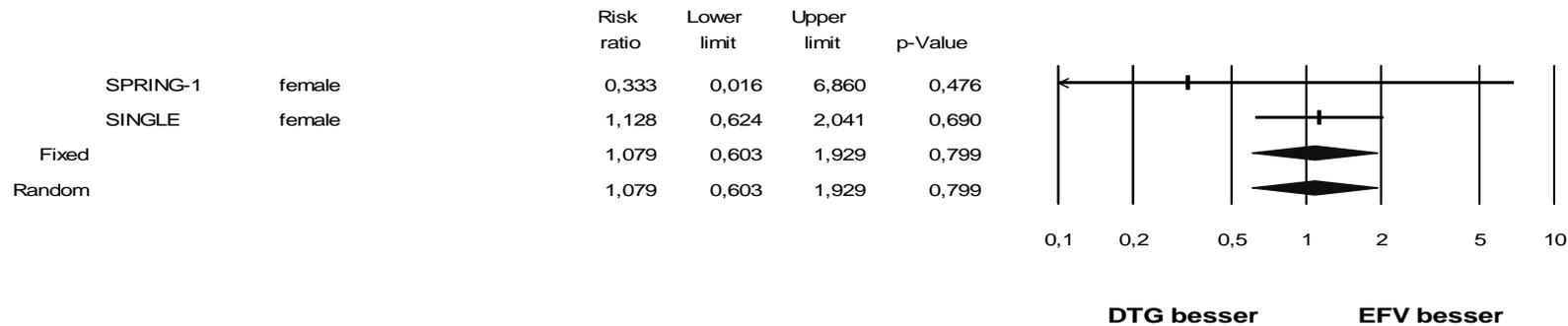


Heterogenität: I Quadrat = 2,9%

Abbildung 64: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 65: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.64 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-282: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	6 (26)	7 (44)	0,45 [0,12-1,76] 0,254	0,677
	≥ 36 Jahre	28	34	4 (14)	12 (35)	0,31 [0,09-1,09] 0,068	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	76 (38)	87 (40)	0,89 [0,60-1,31] 0,552	0,148
	≥ 36 Jahre	212	204	68 (32)	91 (38)	0,59 [0,39-0,87] 0,009	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den ≥ 36-Jährigen ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei den unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-283: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	9 (20)	17 (39)	0,40 [0,15-1,03] 0,057	0,996
	weiblich	6	6	1 (17)	2 (33)	0,40 [0,03-6,18] 0,512	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	125 (36)	161 (45)	0,68 [0,50-0,92] 0,013	0,285
	weiblich	67	63	19 (28)	17 (27)	1,07 [0,50-2,31] 0,861	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-284: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	7 (18)	16 (37)	0,38 [0,14-1,06] 0,066	0,966
	Nicht-Weißer	13	7	3 (23)	3 (43)	0,40 [0,06-2,89] 0,364	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	105 (37)	125 (44)	0,75 [0,54-1,05] 0,094	0,707
	Nicht-Weißer	130	133	39 (30)	52 (39)	0,67 [0,40-1,11] 0,122	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-285: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	8 (21)	18 (46)	0,30 [0,11-0,82] 0,019	0,176
	> 100.000	12	11	2 (17)	1 (9)	2,00 [0,16-25,76] 0,595	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	104 (37)	127 (44)	0,75 [0,54-1,05] 0,092	0,712
	> 100.000	134	131	40 (30)	51 (39)	0,67 [0,40-1,11] 0,120	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Der Effekt bei der Gruppe mit ≤ 100.000 Kopien/ml ist statistisch signifikant zugunsten von DTG, bei der Gruppe mit > 100.000 Kopien/ml liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

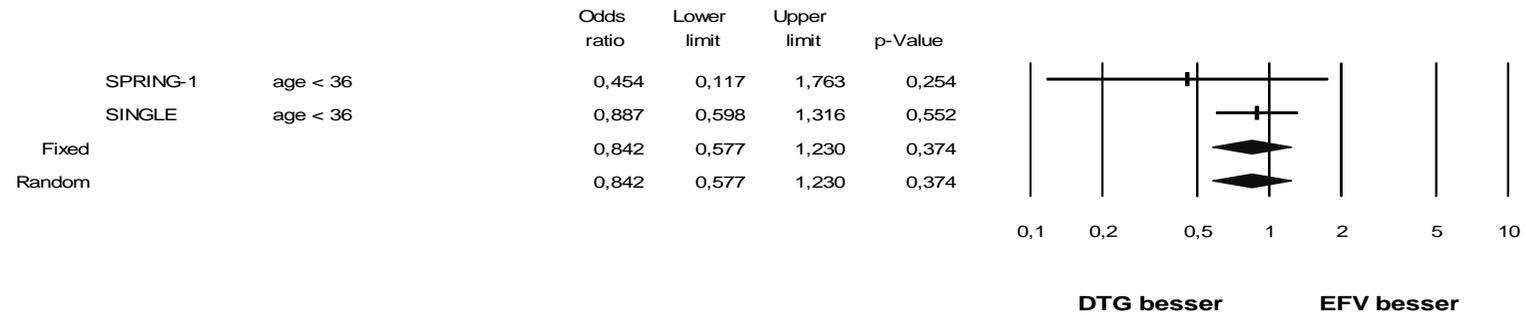
Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter:

Für die Gruppe der ≥ 36 -Jährigen liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (OR=0,55) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Gruppe der unter 36-Jährigen liegt kein statistisch signifikanter Effekt in der Meta-Analyse vor.

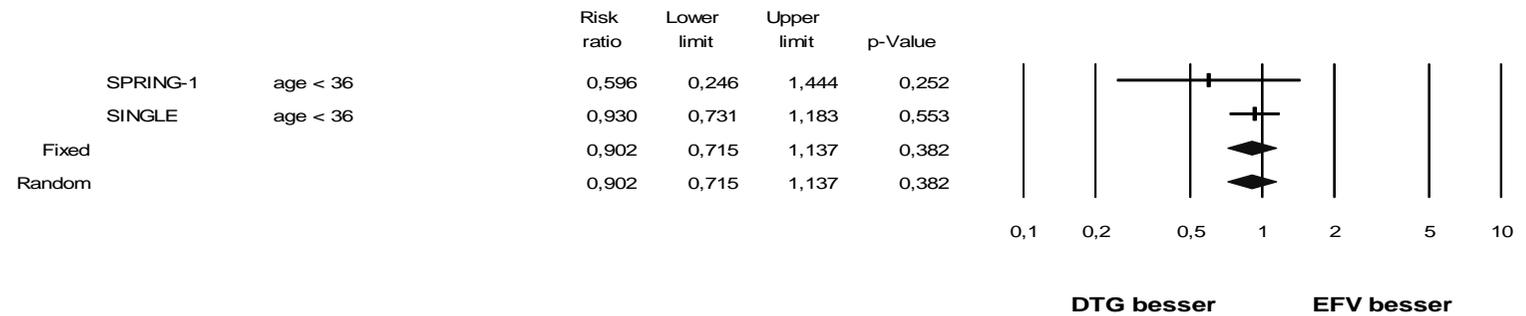
Tabelle 4-286: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,84 [0,58-1,23] 0,374
Modell mit zufälligen Effekten	0,84 [0,58-1,23] 0,374
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,55 [0,38-0,81] 0,002
Modell mit zufälligen Effekten	0,55 [0,38-0,81] 0,002

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

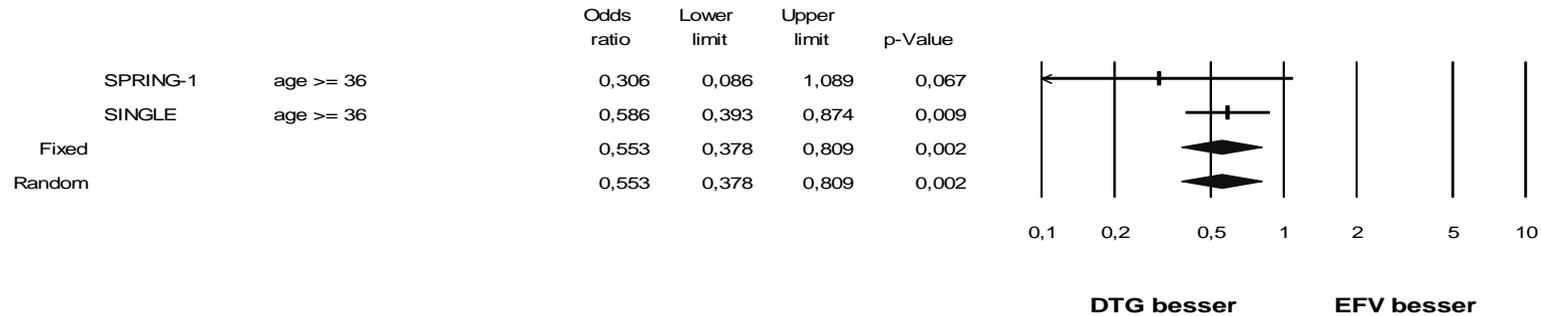


Heterogenität: I Quadrat = 0%

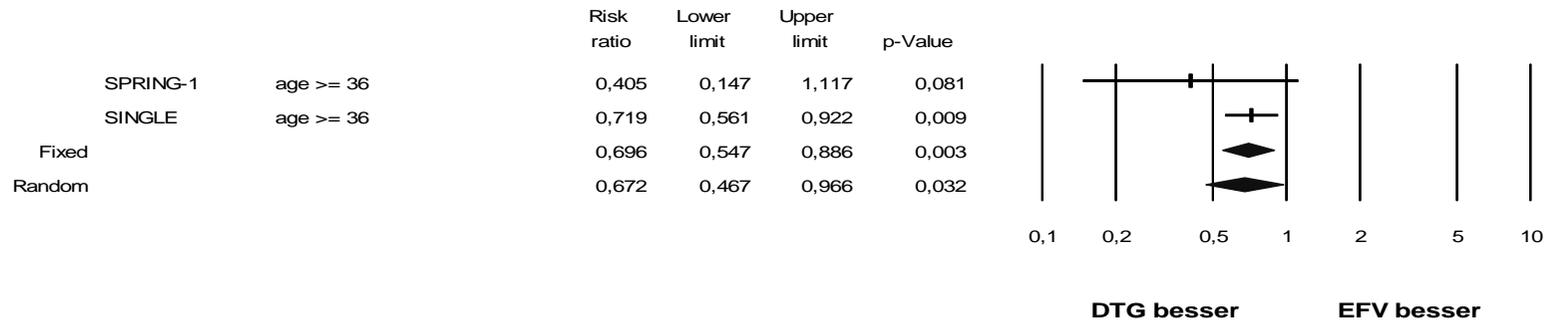


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 66: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 13,9%

Abbildung 67: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.65 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-287: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	5 (22)	6 (38)	0,46 [0,11-1,91] 0,287	0,343
	≥ 36 Jahre	28	34	4 (14)	4 (12)	1,25 [0,28-5,53] 0,769	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	36 (18)	40 (19)	0,95 [0,58-1,56] 0,836	0,618
	≥ 36 Jahre	212	204	48 (23)	42 (21)	1,13 [0,71-1,80] 0,611	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	38 (14)	53 (19)	0,69 [0,44-1,09] 0,109	0,812
	≥ 50 Jahre	85	84	13 (15)	19 (23)	0,62 [0,28-1,35] 0,227	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-288: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	7 (16)	8 (18)	0,83 [0,27-2,52] 0,741	0,890
	weiblich	6	6	2 (33)	2 (33)	1,00 [0,09-11,03] 1,000	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	65 (19)	72 (20)	0,91 [0,63-1,32] 0,618	0,080
	weiblich	67	63	19 (28)	10 (16)	2,10 [0,89-4,96] 0,091	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	33 (13)	44 (18)	0,67 [0,41-1,10] 0,115	0,966
	weiblich	108	124	18 (17)	28 (23)	0,69 [0,36-1,32] 0,261	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-289: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	5 (13)	9 (21)	0,57 [0,17-1,89] 0,360	0,264
	Nicht-Weißer	13	7	4 (31)	1 (14)		
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	59 (21)	58 (20)	1,03 [0,68-1,54] 0,901	0,890
	Nicht-Weißer	130	133	25 (19)	24 (18)		

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	20 (11)	28 (16)	0,66 [0,36-1,22] 0,181	0,904
	Nicht-Weißer	175	185	31 (18)	44 (24)		

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-290: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	8 (21)	9 (23)	0,86 [0,29-2,52] 0,784	0,972
	> 100.000	12	11	1 (8)	1 (9)	0,91 [0,05-16,54] 0,949	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	58 (21)	54 (19)	1,13 [0,75-1,71] 0,557	0,508
	> 100.000	134	131	26 (19)	28 (21)	0,89 [0,49-1,61] 0,691	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	37 (15)	51 (20)	0,70 [0,44-1,11] 0,125	0,789
	> 50.000	107	107	14 (13)	21 (20)	0,62 [0,30-1,29] 0,198	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

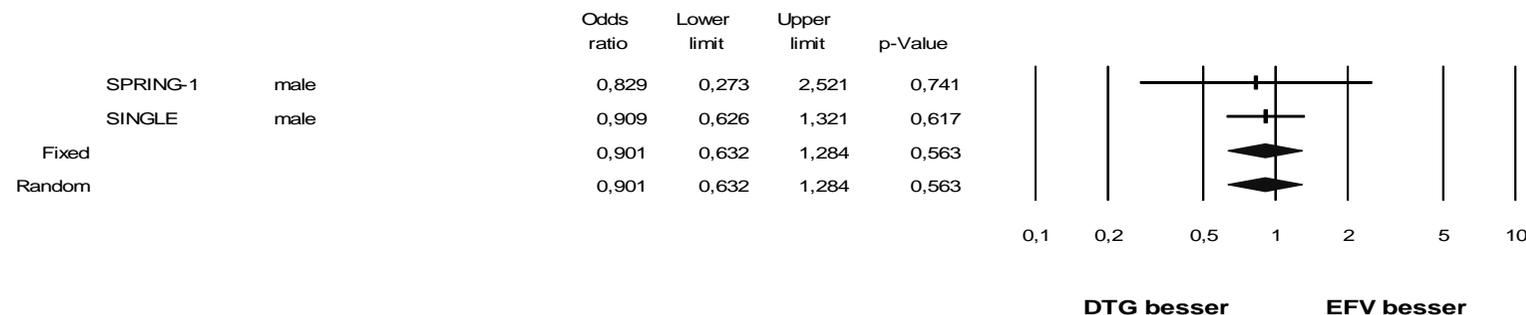
Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

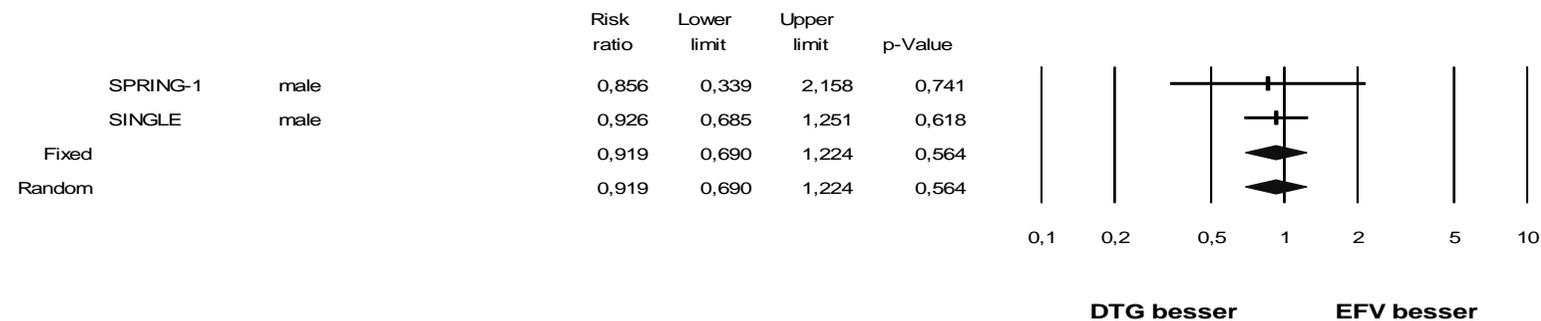
Tabelle 4-291: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,90 [0,63-1,28] 0,563
Modell mit zufälligen Effekten	0,90 [0,63-1,28] 0,563
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,93 [0,86-4,33] 0,112
Modell mit zufälligen Effekten	1,93 [0,86-4,33] 0,112

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



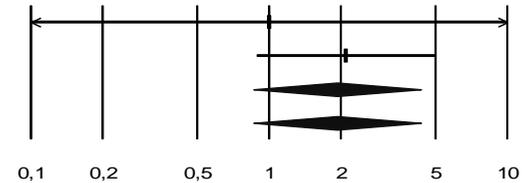
Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 68: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

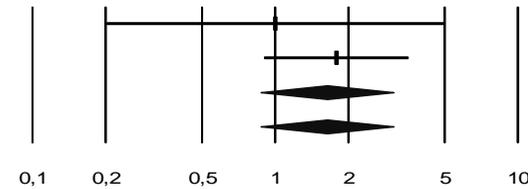
			Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	female	1,000	0,091	11,028	1,000
	SINGLE	female	2,098	0,888	4,956	0,091
	Fixed		1,928	0,859	4,332	0,112
	Random		1,928	0,859	4,332	0,112



DTG besser EFV besser

Heterogenität: I Quadrat = 0%

			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	female	1,000	0,202	4,955	1,000
	SINGLE	female	1,787	0,901	3,541	0,096
	Fixed		1,633	0,871	3,064	0,126
	Random		1,633	0,871	3,064	0,126



DTG besser EFV besser

Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 69: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.66 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-292: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	6 (26)	6 (38)	0,59 [0,15-2,33] 0,449	0,301
	≥ 36 Jahre	28	34	7 (25)	6 (18)	1,56 [0,46-5,31] 0,481	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	48 (24)	45 (21)	1,18 [0,74-1,87] 0,488	0,738
	≥ 36 Jahre	212	204	61 (29)	48 (24)	1,31 [0,85-2,04] 0,225	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-293: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	11 (24)	9 (20)	1,26 [0,46-3,42] 0,652	0,476
	weiblich	6	6	2 (33)	3 (50)	0,50 [0,05-5,15] 0,560	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	86 (25)	82 (23)	1,10 [0,78-1,56] 0,587	0,076
	weiblich	67	63	23 (34)	11 (17)	2,47 [1,09-5,63] 0,031	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation. Der Effekt bei den Frauen ist statistisch signifikant zugunsten von EFV, bei den Männern liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-294: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	9 (24)	10 (23)	1,02 [0,37-2,87] 0,964	0,944
	Nicht-Weißer	13	7	4 (31)	2 (29)	1,11 [0,15-8,37] 0,919	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	73 (26)	67 (24)	1,13 [0,77-1,65] 0,543	0,340
	Nicht-Weißer	130	133	36 (28)	26 (20)	1,58 [0,89-2,80] 0,121	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-295: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
						DTG vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	11 (28)	11 (28)	1,00 [0,37-2,68] 1,000	0,620
	> 100.000	12	11	2 (17)	1 (9)	2,00 [0,16-25,76] 0,595	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	76 (27)	62 (22)	1,36 [0,92-2,00] 0,119	0,466
	> 100.000	134	131	33 (25)	31 (24)	1,05 [0,60-1,85] 0,855	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

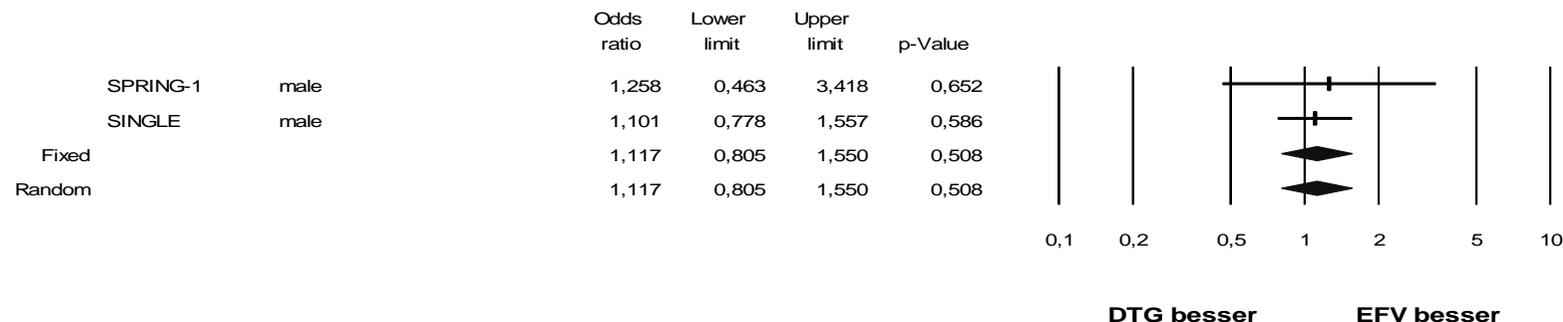
Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (bei jeweils geringer Heterogenität).

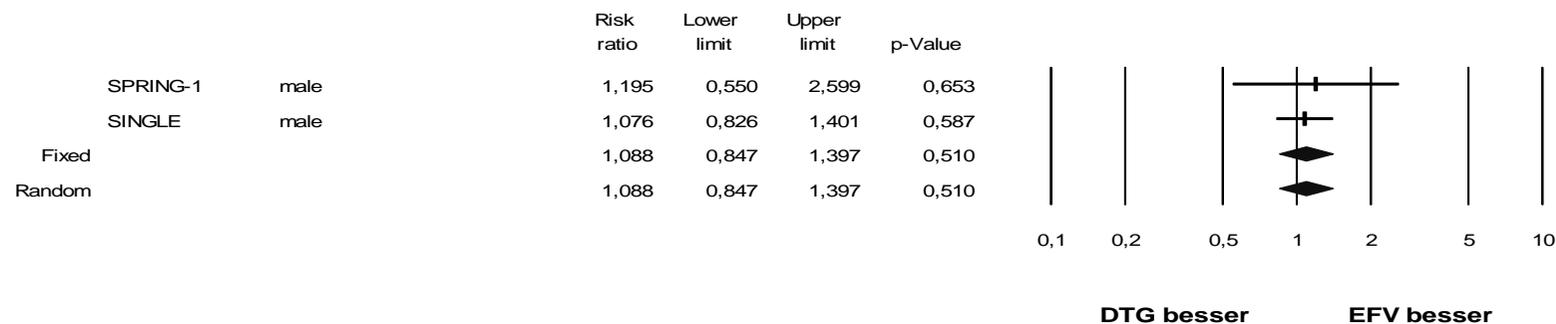
Tabelle 4-296: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,12 [0,81-1,55] 0,508
Modell mit zufälligen Effekten	1,12 [0,81-1,55] 0,508
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2 = 37,6\%$	
Modell mit festen Effekten	2,07 [0,95-4,50] 0,066
Modell mit zufälligen Effekten	1,64 [0,42-6,44] 0,479

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

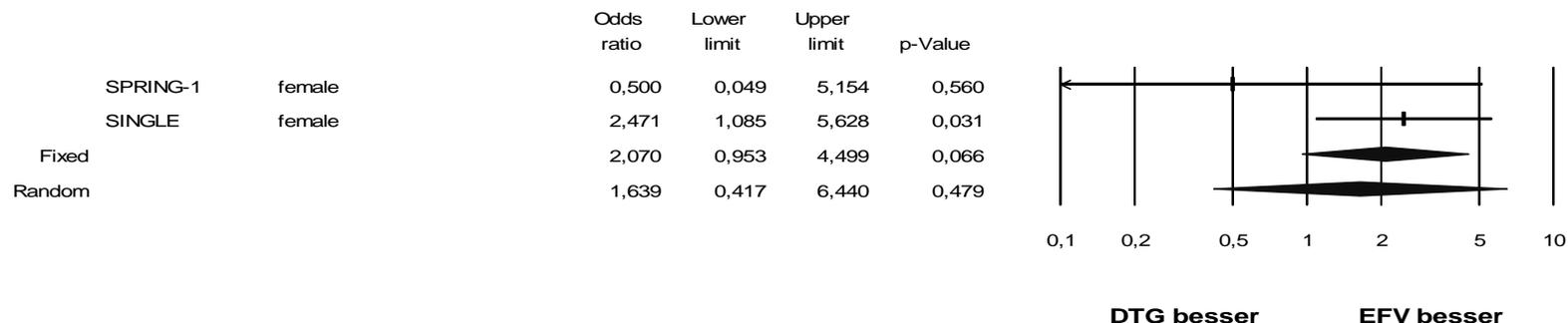


Heterogenität: I Quadrat = 0%

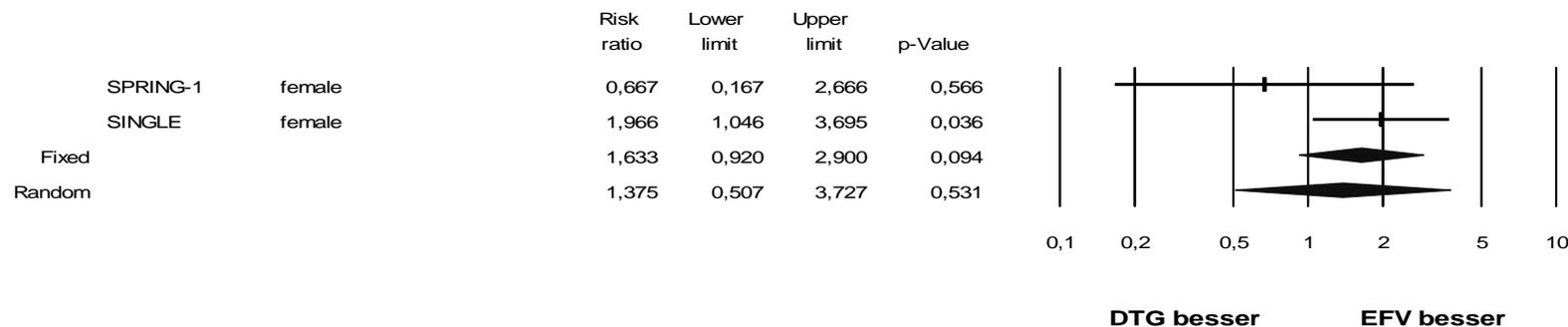


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 70: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 37,6%



Heterogenität: I Quadrat = 48,4%

Abbildung 71: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – weibliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.67 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-297: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	1 (4)	0 (0)	2,20 [0,08-57,48] 0,636	0,462
	≥ 36 Jahre	28	34	0 (0)	1 (3)	0,39 [0,02-10,00] 0,571	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	4 (4)	2 (0,9)	2,15 [0,39-11,88] 0,379	0,601
	≥ 36 Jahre	212	204	5 (2)	4 (2)	1,21 [0,32-4,56] 0,781	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	6 (2)	10 (4)	0,61 [0,22-1,69] 0,336	0,945
	≥ 50 Jahre	85	84	2 (2)	3 (4)	0,65 [0,11-4,00] 0,643	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-298: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	1 (2)	0,98 [0,06-16,13] 0,987	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	7 (2)	5 (1)	1,45 [0,45-4,60] 0,533	0,840
	weiblich	67	63	2 (3)	1 (2)	1,91 [0,17-21,57] 0,602	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	4 (2)	11 (5)	0,34 [0,11-1,07] 0,066	0,066
	weiblich	108	124	4 (4)	2 (2)	2,35 [0,42-13,07] 0,330	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-299: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	1 (3)	0 (0)	3,48[0,14-88,00] 0,449	0,194
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	1 (14)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	6 (2)	4 (1)	1,52 [0,42-5,43] 0,523	0,986
	Nicht-Weißer	130	133	3 (2)	2 (2)	1,55 [0,25-9,41] 0,636	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	2 (1)	4 (2)	0,48 [0,09-2,66] 0,401	0,720
	Nicht-Weißer	175	185	6 (3)	9 (5)	0,69 [0,24-1,99] 0,498	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-300: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	1 (3)	1 (3)	1,00 [0,06-16,58] 1,000	-
	> 100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	8 (3)	4 (1)	2,09 [0,62-7,02] 0,234	0,289
	> 100.000	134	131	1 (0,7)	2 (2)	0,49 [0,04-5,41] 0,557	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	4 (2)	11 (4)	0,36 [0,11-1,15] 0,084	0,101
	> 50.000	107	107	4 (4)	2 (2)	2,04 [0,37-11,38] 0,417	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.68 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-301: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	1 (4)	0 (0)	2,20 [0,08-57,48] 0,636	0,790
	≥ 36 Jahre	28	34	1 (4)	1 (3)	1,22 [0,07-20,47] 0,889	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	6 (3)	2 (0,9)	3,26 [0,65-16,34] 0,151	0,170
	≥ 36 Jahre	212	204	5 (2)	6 (3)	0,80 [0,24-2,65] 0,712	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-302: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	1 (2)	2,00 [0,18-22,89] 0,577	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	9 (3)	7 (2)	1,33 [0,49-3,61] 0,578	0,787
	weiblich	67	63	2 (3)	1 (2)	1,91 [0,17-21,57] 0,602	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-303: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	2 (5)	0 (0)	5,96 [0,28-128,1] 0,254	0,118
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	1 (14)	0,16 [0,01-4,51] 0,282	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	6 (2)	6 (2)	1,00 [0,32-3,15] 0,995	0,350
	Nicht-Weißer	130	133	5 (4)	2 (2)	2,62 [0,50-13,75] 0,255	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-304: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	2 (5)	1 (3)	2,05 [0,18-23,63] 0,564	-
	> 100.000	12	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	10 (4)	5 (2)	2,10 [0,71-6,21] 0,182	0,145
	> 100.000	134	131	1 (0,7)	3 (2)	0,32 [0,03-3,12] 0,328	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Gruppe mit ≤ 100.000 Kopien/ml bei Baseline ist im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter und Baseline Viruslast:

Weder für die unter 36-Jährigen noch für die ≥ 36 -Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-305: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	3,02 [0,71-12,81] 0,134
Modell mit zufälligen Effekten	3,02 [0,71-12,81] 0,134
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	0,85 [0,28-2,57] 0,776
Modell mit zufälligen Effekten	0,85 [0,28-2,57] 0,776

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

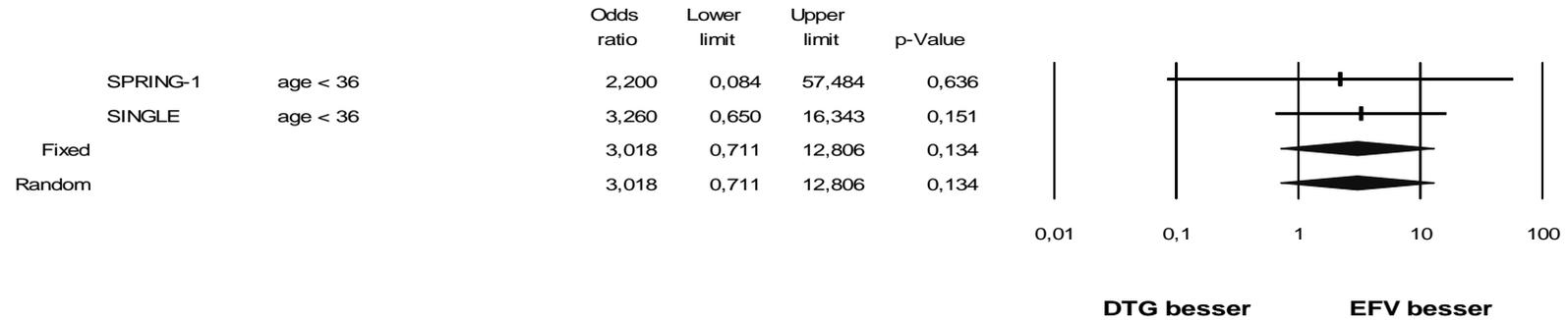
Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer.

Tabelle 4-306: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast

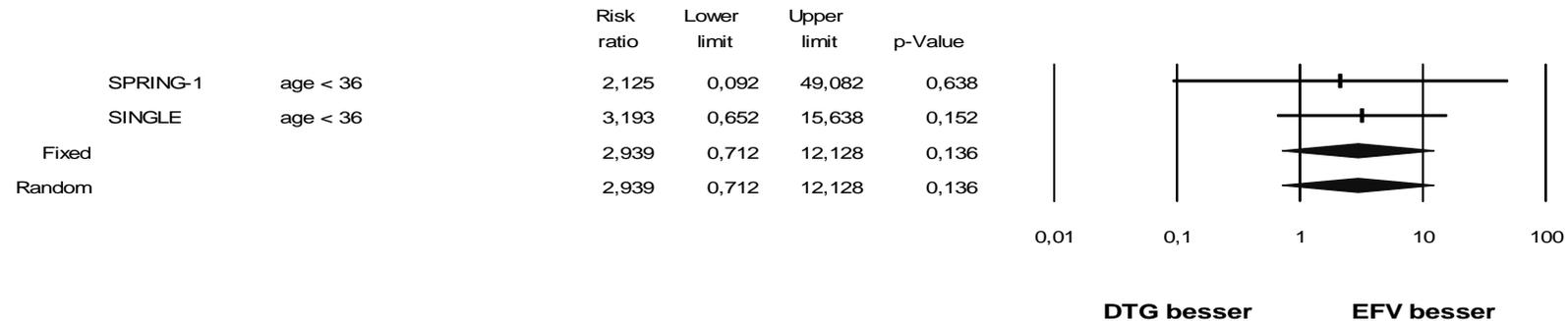
	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	2,09 [0,77-5,64] 0,146
Modell mit zufälligen Effekten	2,09 [0,77-5,64] 0,146

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

Für die Subgruppe der Patienten mit einer Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml wurde keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt berechnet, da nur in einer der beiden Studien (SINGLE) für diese Subgruppe kardiovaskuläre Ereignisse berichtet wurden.

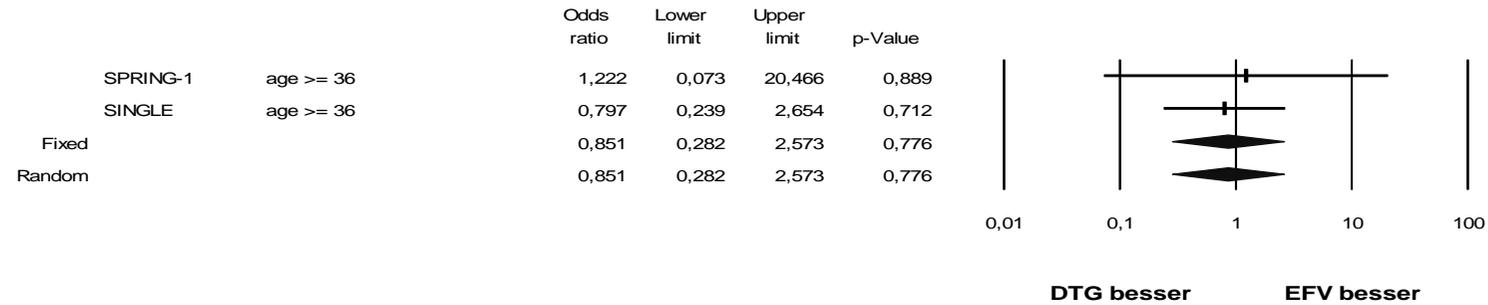


Heterogenität: I Quadrat = 0%

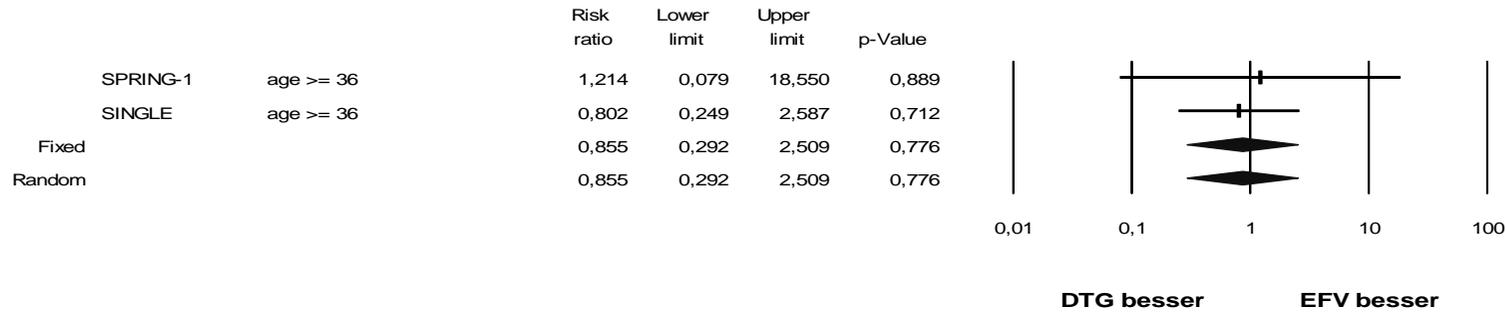


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 72: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

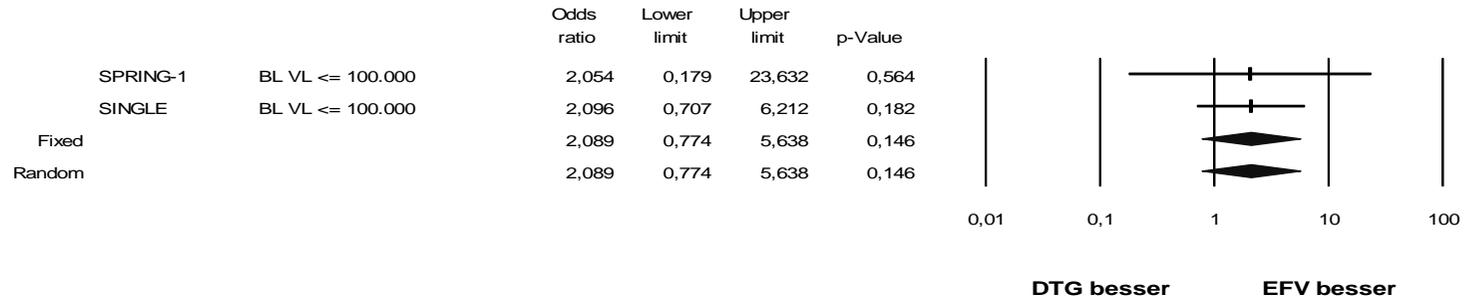


Heterogenität: I Quadrat = 0%

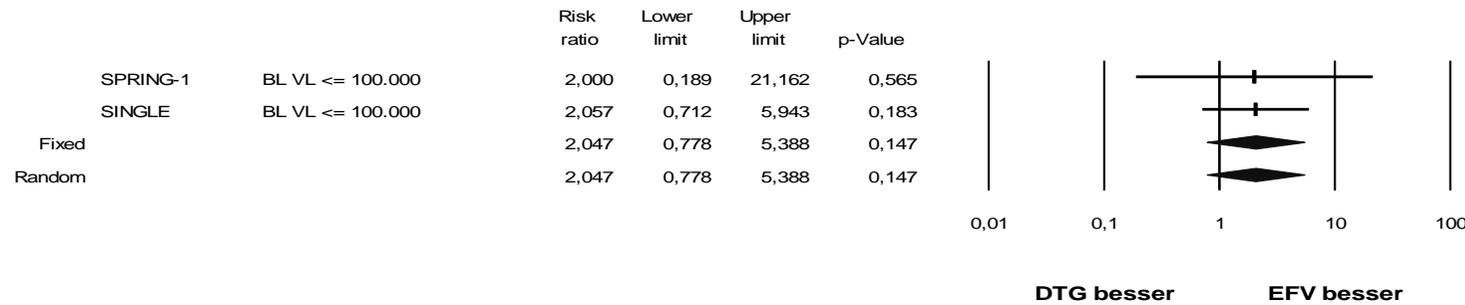


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 73: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 74: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.69 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-307: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	28	34	2 (7)	1 (3)	2,54 [0,22-29,56] 0,457	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	10 (5)	17 (8)	0,61 [0,27-1,36] 0,224	0,866
	≥ 36 Jahre	212	204	12 (6)	20 (10)	0,55 [0,26-1,16] 0,117	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	14 (5)	7 (3)	2,10 [0,84-5,29] 0,115	0,091
	≥ 50 Jahre	85	84	4 (5)	7 (8)	0,54 [0,15-1,93] 0,345	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-308: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	2 (4)	1 (2)	2,00 [0,18-22,89] 0,577	-
	weiblich	6	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	14 (4)	28 (8)	0,49 [0,26-0,95] 0,035	0,419
	weiblich	67	63	8 (12)	9 (14)	0,81 [0,29-2,26] 0,692	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	13 (5)	10 (4)	1,26 [0,54-2,92] 0,597	0,855
	weiblich	108	124	5 (5)	4 (3)	1,46 [0,38-5,57] 0,583	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-309: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	1 (3)	1 (2)	1,14[0,07-18,79] 0,930	0,836
	Nicht-Weißer	13	7	1 (8)	0 (0)	1,80 [0,07-50,10] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	11 (4)	21 (7)	0,51 [0,24-1,07] 0,075	0,608
	Nicht-Weißer	130	133	11 (8)	16 (12)	0,68 [0,30-1,52] 0,343	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	11 (6)	5 (3)	2,21 [0,75-6,51] 0,149	0,185
	Nicht-Weißer	175	185	7 (4)	9 (5)	0,82 [0,30-2,24] 0,691	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-310: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	1 (3)	1 (3)	1,00 [0,06-16,58] 1,000	0,619
	> 100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	3,00 [0,11-81,61] 0,515	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	17 (6)	26 (9)	0,65 [0,35-1,23] 0,186	0,501
	> 100.000	134	131	5 (4)	11 (8)	0,42 [0,14-1,25] 0,120	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	12 (5)	9 (4)	1,38 [0,57-3,33] 0,476	0,867
	> 50.000	107	107	6 (6)	5 (5)	1,21 [0,36-4,10] 0,757	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.70 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-311: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	3 (13)	0 (0)	5,63 [0,27-117,0] 0,264	0,414
	≥ 36 Jahre	28	34	2 (7)	2 (6)	1,23 [0,16-9,34] 0,841	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	15 (7)	19 (9)	0,83 [0,41-1,68] 0,599	0,612
	≥ 36 Jahre	212	204	25 (12)	23 (11)	1,05 [0,58-1,92] 0,869	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-312: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	5 (11)	1 (2)	5,38 [0,60-48,02] 0,132	0,153
	weiblich	6	6	0 (0)	1 (17)	0,28 [0,01-8,42] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	29 (8)	31 (9)	0,96 [0,56-1,62] 0,868	0,957
	weiblich	67	63	11 (16)	11 (17)	0,93 [0,37-2,32] 0,874	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ist für SPRING-1 gegeben. Die Effekte in den Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-313: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	3 (8)	2 (5)	1,76 [0,28-11,12] 0,549	0,741
	Nicht-Weißer	13	7	2 (15)	0 (0)	3,26 [0,14-77,84] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	21 (7)	21 (7)	1,00 [0,54-1,88] 0,991	0,840
	Nicht-Weißer	130	133	19 (15)	21 (16)	0,91 [0,47-1,79] 0,791	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-314: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	4 (10)	2 (5)	2,11 [0,36-12,28] 0,404	0,854
	> 100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	3,00 [0,11-81,61] 0,515	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	29 (10)	27 (9)	1,12 [0,64-1,94] 0,695	0,341
	> 100.000	134	131	11 (8)	15 (11)	0,70 [0,31-1,57] 0,377	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.71 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-315: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	1 (4)	0 (0)	2,13 [0,09-49,08] 0,638	0,820
	≥ 36 Jahre	28	34	1 (4)	0 (0)	2,14 [0,09-51,07] 0,638	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	16 (8)	11 (5)	1,60 [0,72-3,53] 0,248	0,039
	≥ 36 Jahre	212	204	8 (4)	16 (8)	0,46 [0,19-1,10] 0,081	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg qd	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	< 50 Jahre	272	278	10 (4)	11 (4)	0,93 [0,39-2,22] 0,864	0,491
	≥ 50 Jahre	85	84	5 (6)	3 (4)	1,69 [0,39-7,30] 0,484	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE ist der Interaktions-p-Wert statistisch signifikant, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-316: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	0 (0)	2,94 [0,12-70,16] 0,506	0,944
	weiblich	6	6	1 (17)	0 (0)	3,00 [0,15-61,74] 0,476	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	23 (7)	25 (7)	0,94 [0,52-1,69] 0,836	0,577
	weiblich	67	63	1 (1)	2 (3)	0,46 [0,04-5,23] 0,533	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	männlich	249	238	11 (4)	8 (3)	1,33 [0,53-3,36] 0,549	0,488
	weiblich	108	124	4 (4)	6 (5)	0,76 [0,21-2,75] 0,672	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-317: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	2 (5)	0 (0)	5,64[0,28-113,9] 0,259	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	20 (7)	18 (6)	0,12 [0,58-2,17] 0,729	0,178
	Nicht-Weißer	130	133	4 (3)	9 (7)	0,44 [0,13-1,46] 0,178	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	Weißer	181	176	6 (3)	7 (4)	0,83 [0,27-2,51] 0,739	0,505
	Nicht-Weißer	175	185	9 (5)	7 (4)	1,38 [0,50-3,79] 0,533	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert gegeben, es liegen nur Ereignisse in der Gruppe der Weißen vor. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Gruppe der Weißen ist im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert keinen Hinweis auf Effektmodifikation.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-318: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	1 (3)	0 (0)	3,00 [0,13-71,46] 0,497	0,992
	> 100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	2,77 [0,12-61,65] 0,520	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	18 (6)	16 (6)	1,17 [0,58-2,34] 0,661	0,191
	> 100.000	134	131	6 (4)	11 (8)	0,51 [0,18-1,43] 0,200	

Vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid	DTG* 50mg	RAL* 400 mg bid		
ING111762 (SAILING)	≤ 50.000	250	255	7 (3)	10 (4)	0,71 [0,26-1,88] 0,487	0,178
	> 50.000	107	107	8 (7)	4 (4)	2,08 [0,61-7,13] 0,244	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Vorbehandelte Patienten:

In SAILING gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter, Ethnizität und Baseline Viruslast:

Weder für die unter 36-Jährigen noch für die ≥ 36 -Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei geringer Heterogenität).

Tabelle 4-319: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,62 [0,75-3,51] 0,217
Modell mit zufälligen Effekten	1,62 [0,75-3,51] 0,217
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 33,6\%$	
Modell mit festen Effekten	0,53 [0,23-1,23] 0,140
Modell mit zufälligen Effekten	0,72 [0,13-3,88] 0,703

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

Für die Gruppe der Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer (bei mäßiger Heterogenität).

Tabelle 4-320: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2 = 7,9\%$	
Modell mit festen Effekten	1,21 [0,64-2,30] 0,563
Modell mit zufälligen Effekten	1,28 [0,53-3,12] 0,580

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

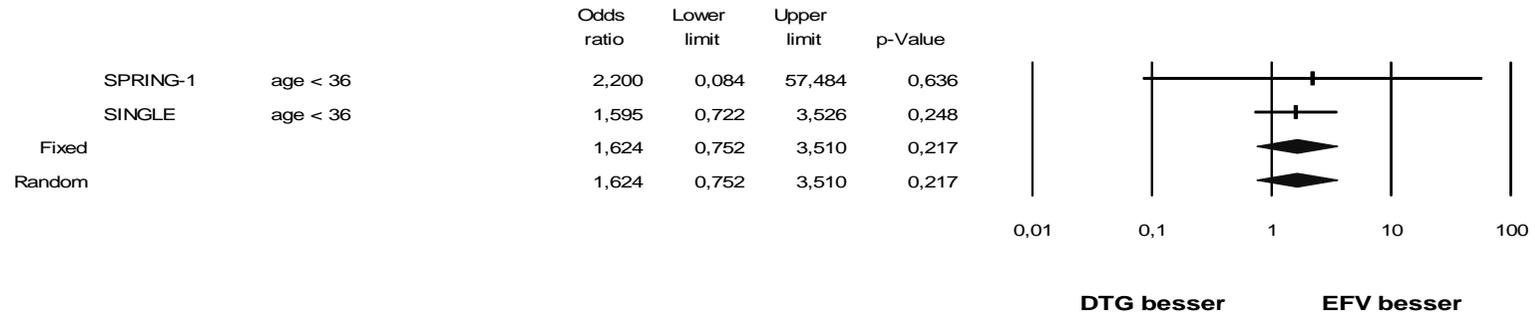
Für die Subgruppe der Nicht-Weißen wurde keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt berechnet, da nur in einer der beiden Studien (SINGLE) für diese Subgruppe Neoplasmen berichtet wurden

Weder für die Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml bei Baseline noch für die Patienten mit > 100.000 Kopien/ml ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei geringer Heterogenität).

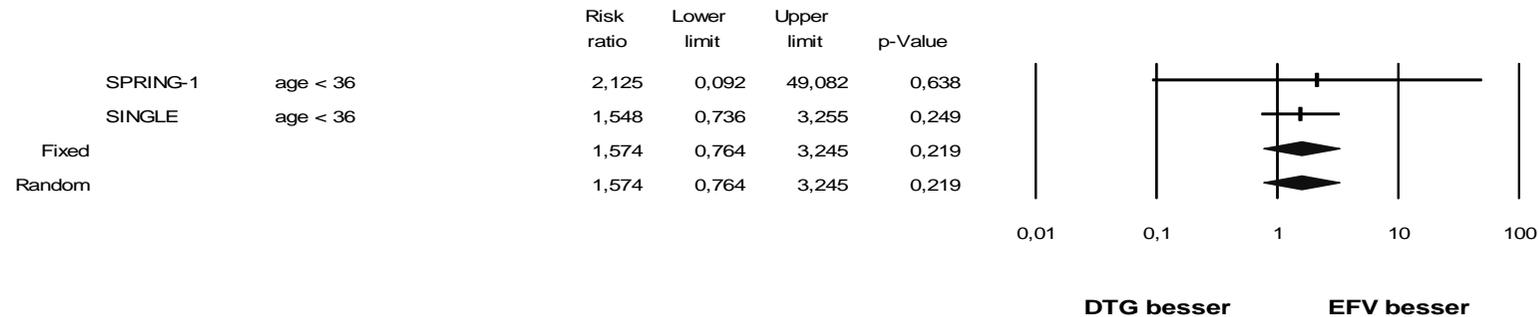
Tabelle 4-321: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,22 [0,62-2,40] 0,568
Modell mit zufälligen Effekten	1,22 [0,62-2,40] 0,568
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: $I^2 = 0,5\%$	
Modell mit festen Effekten	0,60 [0,22-1,59] 0,303
Modell mit zufälligen Effekten	0,60 [0,22-1,62] 0,312

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

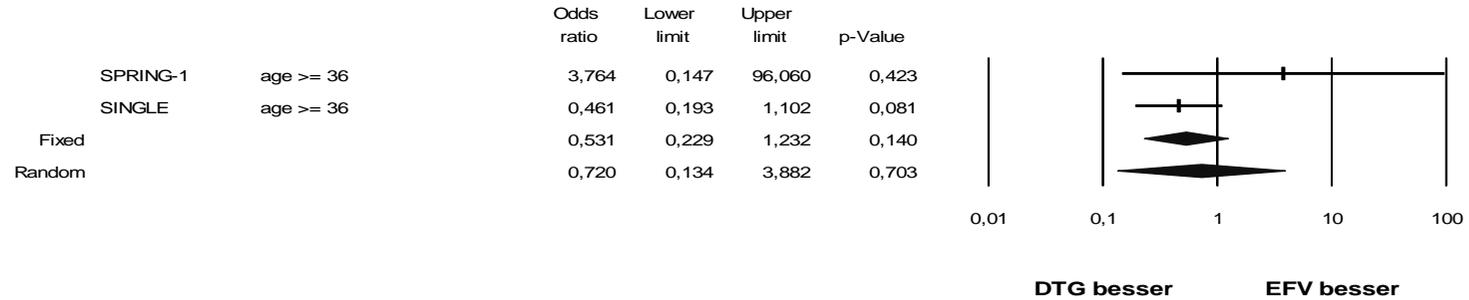


Heterogenität: I Quadrat = 0%

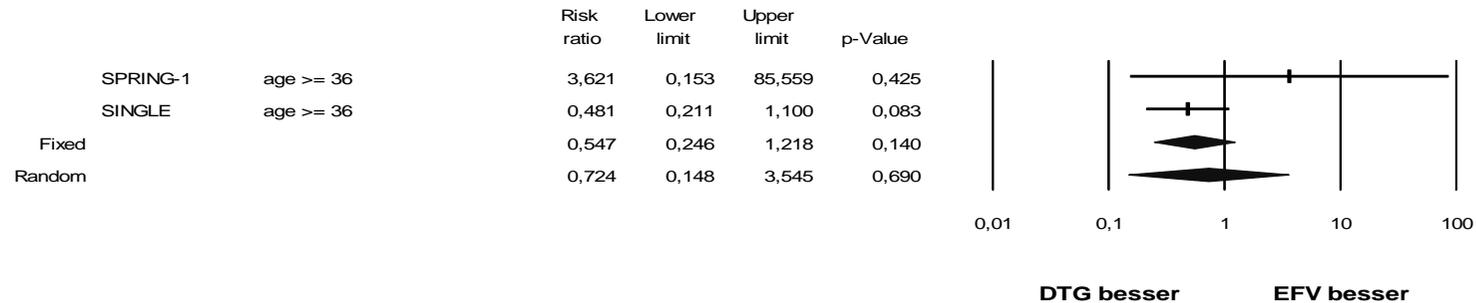


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 75: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

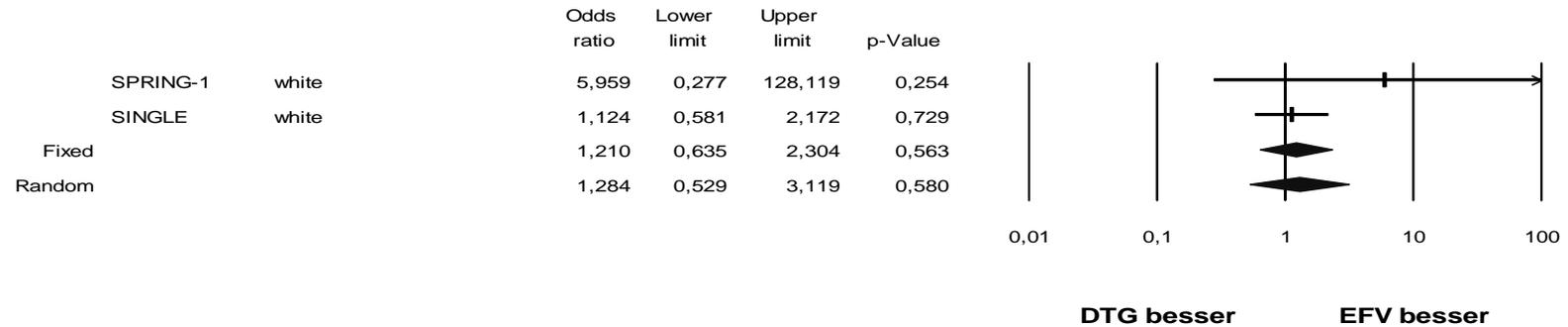


Heterogenität: I Quadrat = 33,6%

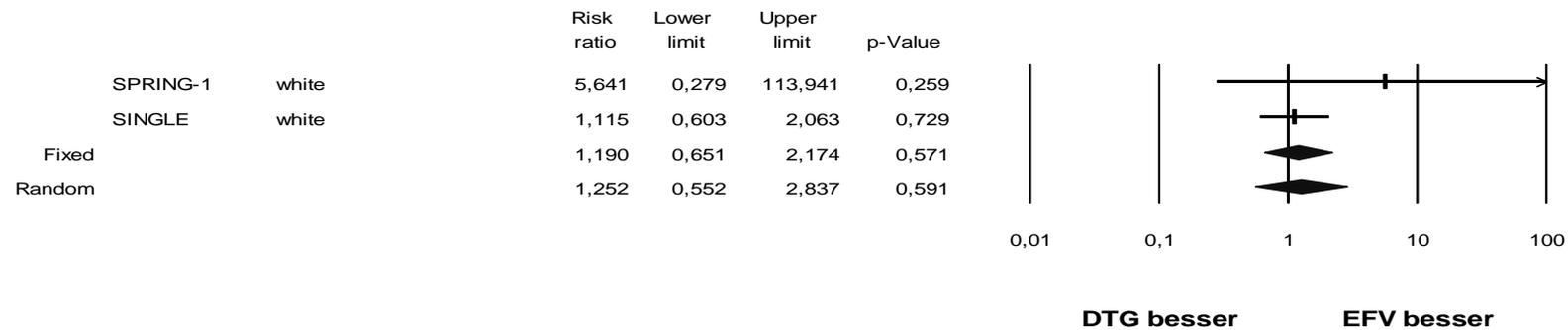


Heterogenität: I Quadrat = 31,7%

Abbildung 76: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

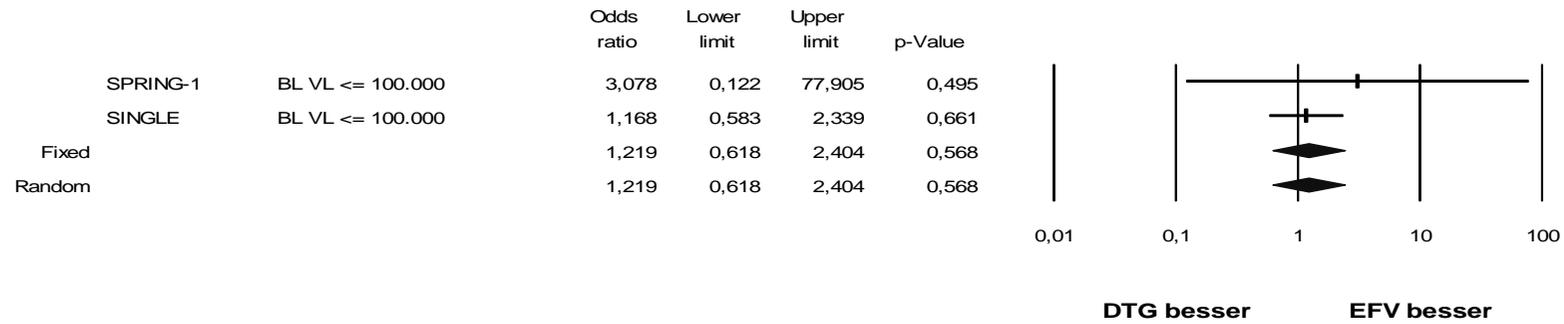


Heterogenität: I Quadrat = 7,9%

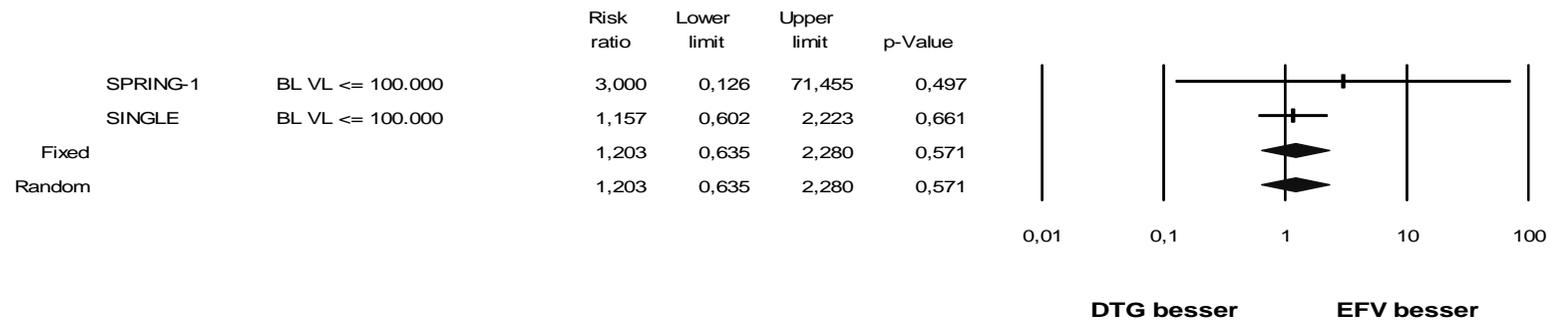


Heterogenität: I Quadrat = 6,8%

Abbildung 77: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Ethnizität = Weiße; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

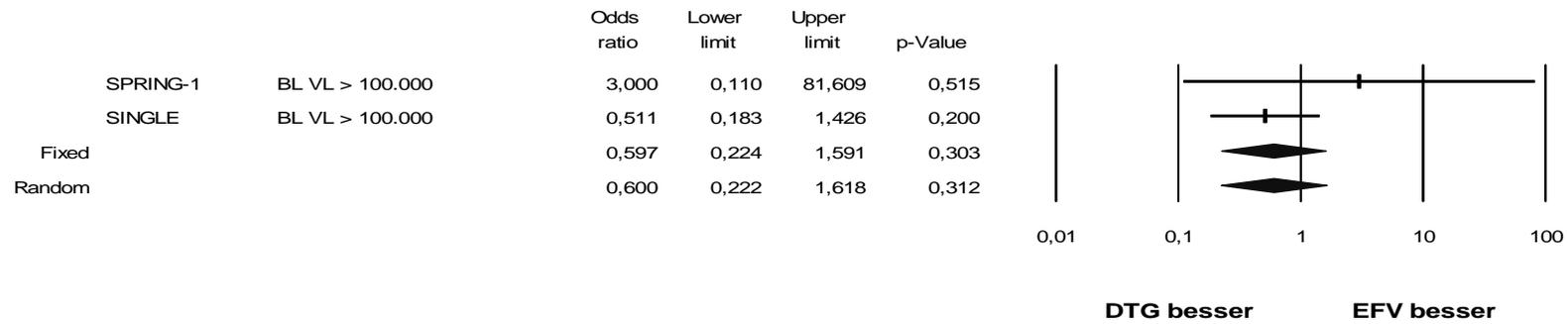


Heterogenität: I Quadrat = 0%

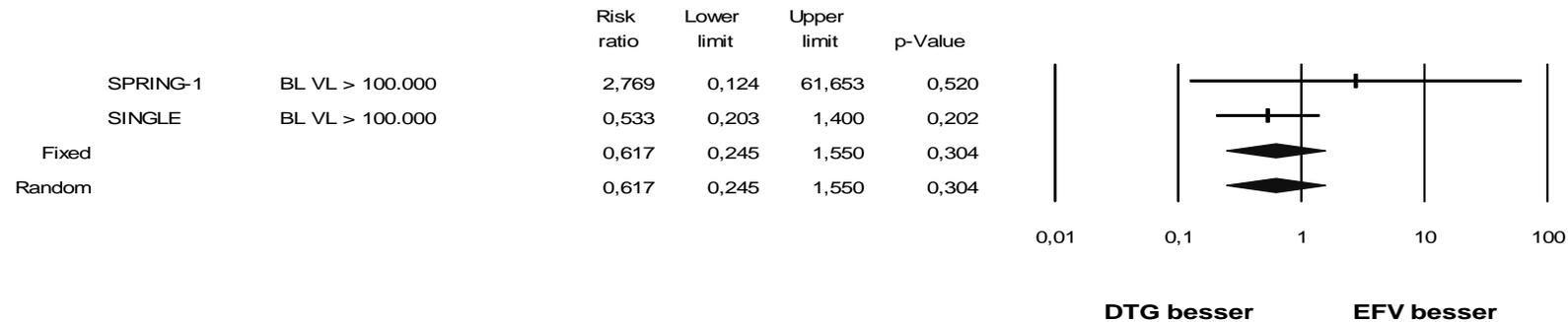


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 78: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast ≤ 100.000; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 0,5%



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 79: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.72 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-322: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Subgruppe: Alter							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	23	16	1 (4)	0 (0)	2,20 [0,05-57,48] 0,636	0,820
	≥ 36 Jahre	28	34	1 (4)	0 (0)	3,76 [0,15-96,06] 0,423	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	22 (11)	15 (7)	1,63 [0,82-3,24] 0,163	0,059
	≥ 36 Jahre	212	204	17 (8)	24 (12)	0,65 [0,34-1,26] 0,203	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Für SPRING-1 ist kein Hinweis auf Effektmodifikation gegeben. Für SINGLE gibt der Interaktions-p-Wert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation, die Effekte in den beiden Subgruppen sind nicht statistisch signifikant.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-323: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Subgruppe: Geschlecht							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	45	44	1 (2)	0 (0)	3,00 [0,12-75,65] 0,505	0,944
	weiblich	6	6	1 (17)	0 (0)	3,55 [1,12-105,8] 0,465	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	36 (10)	35 (10)	1,06 [0,65-1,73] 0,811	0,603
	weiblich	67	63	3 (4)	4 (6)	0,69 [0,15-3,22] 0,638	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-324: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität

Subgruppe: Ethnizität							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	38	43	2 (5)	0 (0)	5,96 [0,28-128,2] 0,254	-
	Nicht-Weißer	13	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	32 (11)	28 (10)	1,17 [0,68-1,99] 0,576	0,282
	Nicht-Weißer	130	133	7 (5)	11 (8)	0,63 [0,24-1,68] 0,358	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-325: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast

Subgruppe: Baseline Viruslast							
Nicht-vorbehandelte Patienten							
Studie		Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG* 50mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	39	39	1 (3)	0 (0)	3,08 [0,12-77,91] 0,495	0,992
	> 100.000	12	11	1 (8)	0 (0)	3,00 [0,11-81,61] 0,515	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	24 (9)	24 (8)	1,03 [0,57-1,86] 0,919	0,909
	> 100.000	134	131	15 (11)	15 (11)	0,98 [0,46-2,08] 0,948	

Quelle: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht-vorbehandelte Patienten:

Es liegen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor.

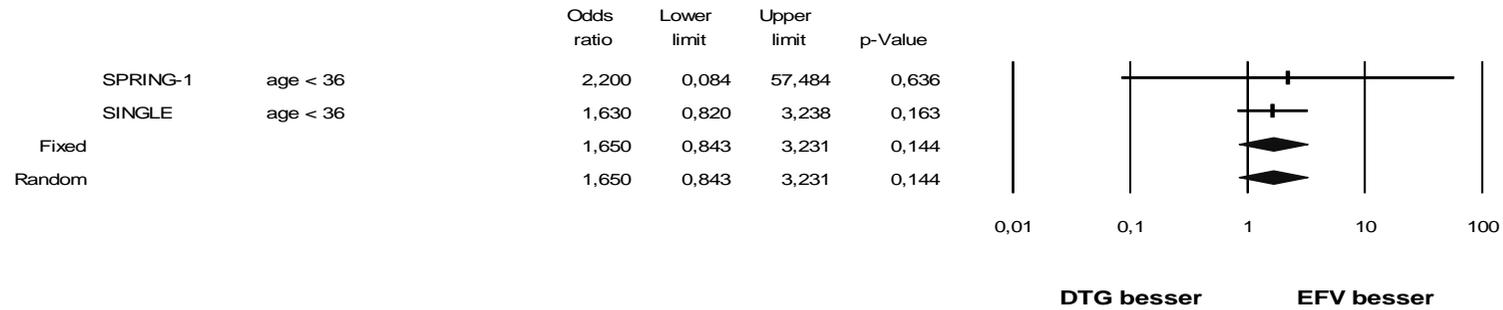
Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter:

Weder für die unter 36-Jährigen noch für die ≥ 36 -Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei geringer Heterogenität).

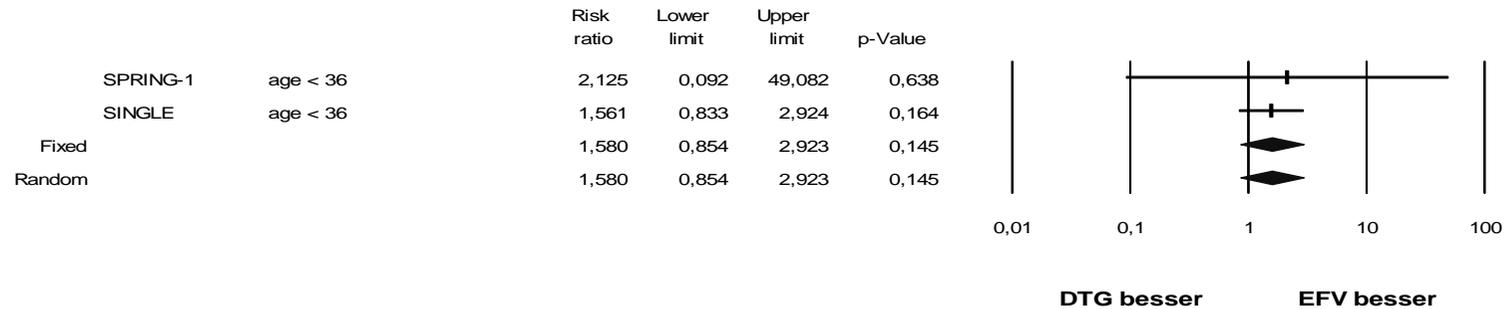
Tabelle 4-326: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Odds Ratio DTG vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,65 [0,84-3,23] 0,144
Modell mit zufälligen Effekten	1,65 [0,84-3,23] 0,144
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2 = 7,2\%$	
Modell mit festen Effekten	0,70 [0,37-1,33] 0,275
Modell mit zufälligen Effekten	0,74 [0,31-1,80] 0,510

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

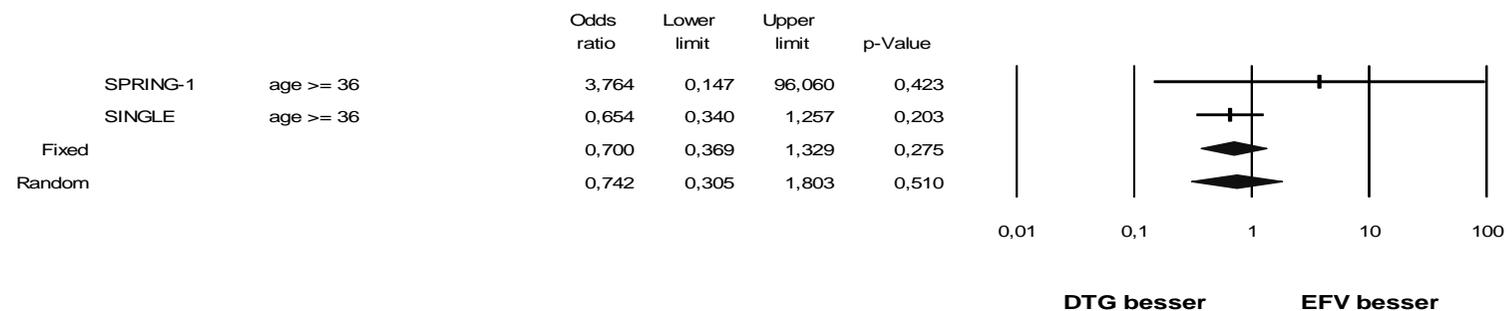


Heterogenität: I Quadrat = 0%

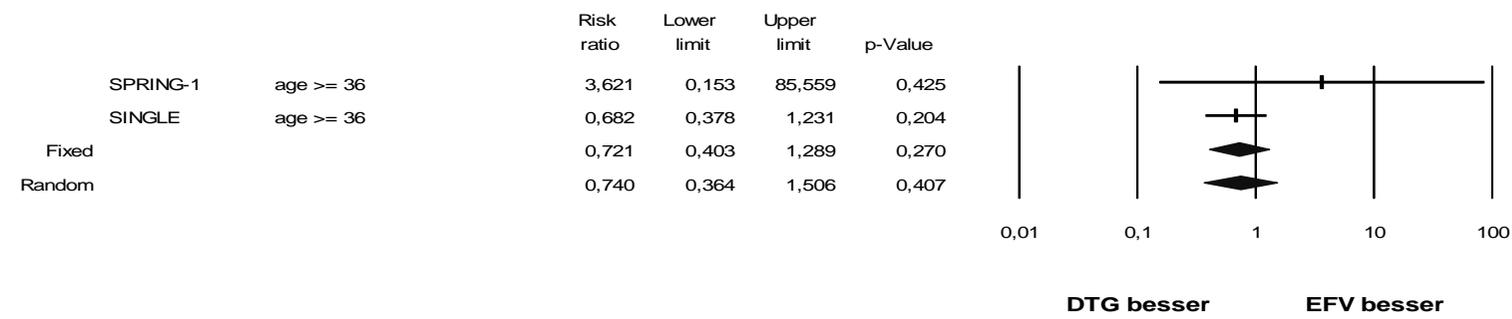


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Abbildung 80: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter < 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko



Heterogenität: I Quadrat = 7,2%



Heterogenität: I Quadrat = 3,4%

Abbildung 81: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht-vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter ≥ 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Odds Ratio, unten: Relatives Risiko

4.3.1.3.73 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.

In nachfolgender Tabelle werden die Ergebnisse aus den obigen Abschnitten zu RCT zusammengefasst. Es sind die Ergebnisse zu den jeweils spätesten verfügbaren Zeitpunkten für die Studien dargestellt, d.h. Woche 96 für nicht-vorbehandelte Patienten (plus dem Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48) und Woche 48 für vorbehandelte Patienten. Dies folgt dem Prinzip, dass eine antiretrovirale Therapie als Dauermedikation gegeben wird, und daher wird für die folgende Zusammenfassung und die Einstufung des Zusatznutzens jeweils eine möglichst lange Studiendauer prioritär berücksichtigt. Die Ergebnisse bei nicht-vorbehandelten Patienten zu/bis Woche 48 sind in den obigen Abschnitten ausführlich dargestellt.

Desweiteren werden pro Endpunkt die Ergebnisse reduziert auf die Darstellung der höchstmöglichen Evidenzstufe in den jeweiligen Kollektiven. Konkret bedeutet dies, dass für die nicht-vorbehandelten Patienten die Ergebnisse der Meta-Analyse von SPRING-1 und SINGLE dargestellt werden. In Fällen, in denen keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, werden die Einzelstudienresultate der SINGLE dargestellt und auch so kenntlich gemacht. Für vorbehandelte Patienten werden die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studie SAILING zusammengestellt.

Ergebnisse zur Subgruppen werden in denjenigen Fällen in nachfolgender Tabelle dargestellt, bei denen ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Interaktions-p-Wert < 0,05), da dies eine Interpretation des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen erfordert. In den Fällen, bei denen ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt, wird dem bei der Interpretation des Zusatznutzens der Gesamtpopulation Rechnung getragen.

Tabelle 4-327: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene

	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96	Vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 48
	OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
	Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	ING111762 (SAILING)
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,79 [1,25-2,58], p=0,002	1,39 [1,01-1,90], p=0,041
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96	1,70 [0,95-3,05], p=0,074	-
Weiße	1,75 [0,05-6,11], p=0,380	-
Nicht-Weiße	2,68 [1,57-4,59], p<0,001	-
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	2,13 [1,37-3,29], p<0,001	-
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	0,80 [0,46-1,39], p=0,426	-
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	SINGLE: 3,04 [0,12-74,93], p=0,496	0,23 [0,08-0,69], p=0,009
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	SINGLE: 0,07 [0,004-1,17], p=0,064	0,33 [0,11-1,04], p=0,059
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges' g)	SINGLE: -0,08 [-0,24-0,08], p=0,317	0,09 [-0,08-0,25], p=0,299
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,01[-0,15-0,17], p=0,900	0,18 [0,01-0,34], p=0,034
Lebensqualität: SDM Symptom Bother Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,04 [-0,12-0,21], p=0,596	-
Lebensqualität: SDM Symptom Count (Hedges' g)	SINGLE: 0,06 [-0,11-0,22], p=0,501	-
Mortalität	0,74 [0,05-10,35], p=0,820	0,14 [0,01-2,81], p=0,201
Unerwünschte Ereignisse	0,65 [0,40-1,06], p=0,082	0,97 [0,68-1,38], p=0,851
≤ 36 Jahre	1,10 [0,54-2,26], p=0,793	-
> 36 Jahre	0,40 [0,20-0,81], p=0,011	-
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,89 [0,60-1,33], p=0,569	0,80 [0,50-1,29], p=0,365
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,26 [0,15-0,46], p<0,001	0,54 [0,21-1,36], p=0,190
Gastrointestinale Störungen	1,00 [0,77-1,29], p=1,000	1,15 [0,85-1,57], p=0,359

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

Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	SINGLE: 0,40 [0,08-2,08], p=0,278	keine Ereignisse berichtet
Hautausschlag	0,34 [0,22-0,52], p<0,001	0,84 [0,46-1,53], p=0,575
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,18-0,88], p=0,022	1,79 [0,84-3,83], p=0,131
Renale Störungen	SINGLE: 1,22 [0,37-4,02], p=0,747	0,62 [0,28-1,39], p=0,249
Torsade de Pointes	SINGLE: 0,50 [0,15-1,68], p=0,262	0,34 [0,04-3,25], p=0,346
ZNS Störungen	0,37 [0,28-0,48], p<0,001	0,78 [0,53-1,14], p=0,202
≤ 50 Jahre	-	0,98 [0,63-1,52], p=0,915
> 50 Jahre	-	0,38 [0,17-0,85], p=0,019
Männer	0,30 [0,22-0,42], p<0,001	-
Frauen	1,09 [0,56-2,15], p=0,798	-
Weiße	-	1,18 [0,68-2,05], p=0,560
Nicht-Weiße	-	0,53 [0,30-0,91], p=0,022
Psychiatrische Störungen	0,63 [0,38-1,03], p=0,065	1,27 [0,82-1,97], p=0,292
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1,15 [0,85-1,56], p=0,359	0,67 [0,45-0,995], p=0,047
Kardiovaskuläre Störungen	1,47 [0,62-3,47], p=0,384	0,62 [0,25-1,50], p=0,287
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,12 [0,55-2,28], p=0,752	1,32 [0,65-2,70], p=0,446
Neoplasmen	1,09 [0,57-2,08], p=0,799	1,09 [0,53-2,22], p=0,820

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

* Modell mit zufälligen Effekten

4.3.2 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 wurden kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.***

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-328: 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 4-329: 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-330: 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 4-331: 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-332: 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>	

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4.3.1.3.4I.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Nutzenbewertung einbezogen.

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 4-333: 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Nutzenbewertung einbezogen.

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 4-334: 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 4-335: 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Nutzenbewertung einbezogen.

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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Nutzenbewertung einbezogen.

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 4.3.1.3.41.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Nutzenbewertung einbezogen.

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*

Dolutegravir hat explizit die Zulassung zur Behandlung von vorbehandelten Patienten die bereits eine Resistenz gegenüber Integrase-Inhibitoren entwickelt haben erhalten. Der Zusatznutzen für diese spezifische Teilpopulation der Population der vorbehandelten Patienten, nämlich derjenigen, die ganz speziell eine Resistenz gegenüber einem Integrase-Inhibitor entwickelt haben, muss separat begründet werden, da für diese Patienten eine abweichende Dosierungs-Empfehlung in der Zulassung ausgesprochen wird (zweimal täglich 50 mg Dolutegravir).

Studien des pharmazeutischen Unternehmers:

Da für die Subpopulation der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden INI-Resistenzen keine Evidenz aus RCT vorliegt, wird im Folgenden speziell für dieses Kollektiv die verfügbare Evidenz durch sog. „weitere Untersuchungen“ für den Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens dargelegt.

Folgende Tabelle listet die Studien des pharmazeutischen Unternehmers auf, die in der Subpopulation der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden INI-Resistenzen durchgeführt wurden.

Tabelle 4-336: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ING112961 (VIKING-PILOT)	ja	ja	laufend (48 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 48 Wochen, anschließend Follow-Up-Phase	DTG 50mg bid plus Backbone-Therapie (unverändert zur Vorbehandlung bis Tag 10, anschließend optimiert)
ING112574 (VIKING-3)	ja	ja	laufend (48 Wochen Analyse abgeschlossen)	mind. 48 Wochen, anschließend Follow-Up-Phase	DTG 50mg bid plus Backbone-Therapie (unverändert zur Vorbehandlung bis Tag 8, anschließend optimiert)
ING116529 (VIKING-4)	ja	ja	laufend (7 Tage Analyse abgeschlossen)	7 Tage randomisiert, anschließend offene Extension Phase DTG 50mg bid	DTG 50mg bid, Placebo jeweils plus individuelle Backbone-Therapie

Abkürzungen: bid = zweimal täglich, DTG = Dolutegravir

Obige Tabelle bildet den Stand zum 04.12.2013 ab.

Tabelle 4-337: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ING116529 (VIKING-4)	Bisher vorliegende Ergebnisse nur über eine zu kurze Studiendauer (7 Tage randomisierte Phase)

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Durch die bibliographische Literaturrecherche wurden insgesamt 358 Treffer identifiziert, von denen nach Ausschluss von Duplikaten und nach Sichtung ausgewählter Volltexte insgesamt zwei Publikationen von zwei Studien als relevante Literaturstellen ausgewählt wurden. Der exakte Selektionsprozess mit den jeweiligen Trefferzahlen ist im folgenden Flussdiagramm dargestellt.

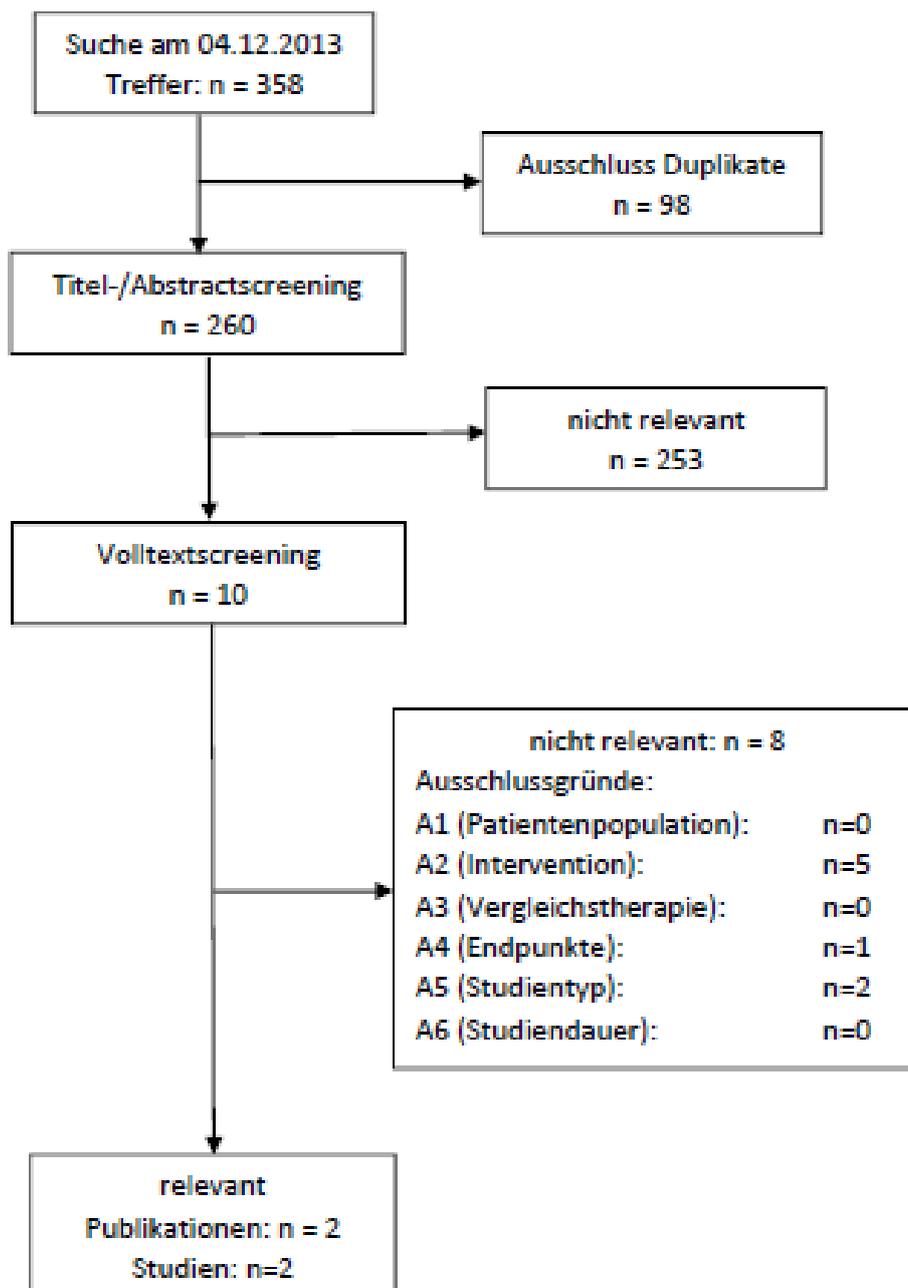


Abbildung 82: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-338: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen 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)
ING112961 (VIKING- PILOT)	ClinicalTrials.gov: [NCT00950859: ⁴⁶ ClinicalTrials.gov 2009], GSK- clinicalstudyregister.com: [112961: ⁴⁷ GlaxoSmithKline 2009], EU-CTR: [2009-010270-37: ⁴⁸ EU Clinical Trials Register 2009], WHO: [NCT00950859: ⁴⁹ WHO 2009; EUCTR2009-010270-37- ES: ⁵⁰ WHO 2009]	ja	ja	laufend
ING112574 (VIKING-3)	ClinicalTrials.gov: [NCT01328041: ⁵¹ ClinicalTrials.gov 2011], GSK- clinicalstudyregister.com: [112574: ⁵² GlaxoSmithKline 2011], EU-CTR: [2009-017951-87: ⁵³ EU Clinical Trials Register 2011], WHO: [NCT01328041: ⁵⁴ WHO 2011; EUCTR2009-017951-87- PT: ⁵⁵ WHO 2011]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 27.11.2013 durchgeführt.

Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-339: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ING112961 (VIKING-PILOT)	ja	ja	nein	ja (⁵⁶ ViiV Healthcare 2012)	ja (⁴⁶ ClinicalTrials.gov 2009, ⁴⁷ GlaxoSmithKline 2009, ⁴⁸ EU Clinical Trials Register 2009, ⁴⁹ WHO 2009, ⁵⁰ WHO 2009)	ja (⁵⁷ Eron 2013)
ING112574 (VIKING-3)	ja	ja	nein	ja (⁵⁸ ViiV Healthcare 2013)	ja (⁵¹ ClinicalTrials.gov 2011, ⁵² GlaxoSmithKline 2011, ⁵³ EU Clinical Trials Register 2011, ⁵⁴ WHO 2011, ⁵⁵ WHO 2011)	ja (⁵⁹ Nichols 2012)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

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.

Tabelle 4-340: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ING112961 (VIKING- PILOT)	einarmig, offen, Kohorte I: DTG 50mg täglich Kohorte II: DTG 50mg zweimal täglich	Erwachsene vorbehandelte HIV1- Patienten mit Resistenzen gegenüber Raltegravir	Kohorte I: DTG 50mg täglich (n=27) Kohorte II: DTG 50mg zweimal täglich (n=24)	Kohorte I: 96 Wochen Kohorte II: 48 Wochen	16 Zentren in Europa und Nordamerika; Kohorte I: seit 8/2009 Kohorte II: seit 5/2010 (Datenbankschluss für 48 Wochen- Auswertung: 11/2011)	Anteil Patienten mit Viruslast <400Kopien/ml oder mind. 0,7log ₁₀ Kopien/ml unterhalb des Baseline Werts an Tag 11; Viruslast (weitere Operationalisierunge n), Anteil Patienten mit virologischem Versagen, CD4- Zellzahl, Krankheitsprogressio n bzgl. CDC- Kategorien, Resistenzentwicklun g, Pharmakokinetik/ dynamik, unerwünschte Ereignisse

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

ING112574 (VIKING-3)	einarmig, offen	Erwachsene vorbehandelte HIV1- Patienten mit Resistenzen gegenüber Raltegravir oder Elvitegravir	DTG 50mg zweimal täglich (n=183)	48 Wochen	Multizentrisch in Europa und Nordamerika; seit 5/2011 (Datenbankschluss für 24 Wochen- Auswertung: 12/2012)	Mittlere Änderung Viruslast gegenüber Baseline zu Tag 8, Anteil Patienten mit Viruslast <50Kopien/ml zu Woche 24; Viruslast (weitere Operationalisierunge n), Krankheitsprogressio n bzgl. CDC- Kategorien, Resistenzentwicklun g, CD4-Zellzahl, Pharmakokinetik/- dynamik, unerwünschte Ereignisse
-------------------------	-----------------	--	-------------------------------------	-----------	--	---

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Tabelle 4-341: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Dolutegravir	Vergleichsarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ING112961 (VIKING- PILOT)*	DTG 50mg bid, 2 Tabletten (je 25mg) zweimal täglich + Hintergrund- Therapie (unverändert zur Vorbehandlung bis Tag 10, anschließend optimiert)	-	Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung und nachgewiesenen Resistenzen gegenüber Raltegravir
ING112574 (VIKING-3)	DTG 50mg bid, 2 Tabletten (je 25mg) zweimal täglich + Hintergrund- Therapie (unverändert zur Vorbehandlung bis Tag 8, anschließend optimiert)	-	Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung und nachgewiesenen Resistenzen gegenüber Raltegravir oder Elvitegravir

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich

* Kohorte I wird in der Tabelle nicht dargestellt, da sie für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist.

Tabelle 4-342: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen (ITT-E Population)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] (MW±SD)	Geschlecht [w /m] (%)	Ethnizität [Weiße/Nicht- Weiße] (%)	Baseline Viruslast [≤ /> 100.000 Kopien/ml] (%)	Baseline CD4- Zellzahl [< /≥ 350/μl] (%)	CDC Kategorie [A/B/C] (%)	Backbone Therapie [TDF+FTC / ABC+3TC] (%)
ING112961 (VIKING-PILOT)								
DTG* 50mg bid	24	47,4 ± 6,4	25/75	79/21	79/21	50/50**	24/25/33	38/4***
ING112574 (VIKING-3)								
DTG* 50mg bid	183	47,0 ± 9,3	23/77	71/29	74/26	79/21	24/20/56	60/3***

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

** in VIKING-PILOT: CDC-Kategorien < 200 vs. ≥ 200

*** Backbone-Therapie ab Tag 11 (VIKING-PILOT) bzw. Tag 8 (VIKING-3)

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

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

Die Herangehensweise zur Zusammenstellung eines neuen Therapieregimes bleibt bei vorbehandelten Patienten die gleiche, stellte sich jedoch bei den VIKING-Patienten deutlich schwieriger dar, da diese Patienten durch die INI-Resistenz und noch weitere Resistenzen gegenüber mindestens einem Vertreter aus zwei anderen ART-Therapieklassen bereits einen Großteil ihrer Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft hatten. Insgesamt sind somit die beiden Patientenkollektive, die der SAILING sowie die der VIKING Studien, vergleichbar, da es sich in beiden Fällen um vorbehandelte Patienten handelt. Die beiden VIKING-Studien sind damit zur Übertragbarkeit der Evidenz aus der SAILING-Studie gut geeignet.

Die Übertragbarkeit beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Prinzipiell gelten nach den Vorgaben dieser Verfahrensordnung nicht-randomisierte Interventionsstudien als hochverzerrt. Dieser Einschätzung wird prinzipiell nicht widersprochen, jedoch liegt für die beiden hier dargestellten nicht-randomisierten (einarmigen) Studien sowohl bezüglich dieser Einschätzung als auch bezüglich der im Detail im Folgenden beschriebenen Endpunkte eine besondere Situation vor, die es gestattet, das Verzerrungspotenzial differenzierter zu betrachten.

Zum einen bezieht sich die obige Aussage zum Verzerrungspotenzial des Studientyps offensichtlich auf daraus abgeleitete Effektschätzer zum Zusatznutzen. Sofern es sich um einarmige Studien handelt, kann ein solcher Effekt aber gar nicht geschätzt werden und somit gilt die Annahme des hohen Verzerrungspotenzials für die aus einarmigen Studien überhaupt möglichen Schätzer nicht pauschal. Der Sinn der einarmigen Studien besteht im konkreten Fall darin, für eine bestimmte Patientenpopulation (HIV-positive vorbehandelte Patienten, bei denen bereits eine Resistenz auf Integrasehemmer vorliegt) zu prüfen, ob diese virämischen Patienten durch die Behandlung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir wieder avirämisch werden (d.h. ein virologisches Ansprechen zeigen) – und mit welcher relativen Häufigkeit im Zeitverlauf dies erreicht wird. Dazu wird auch die Verträglichkeit dieser Dosierung von Dolutegravir untersucht. Diese Schätzungen sind per se nicht als (hoch) verzerrt zu betrachten, da es keine vergleichenden „Effektschätzer“ sind, sondern deskriptive Schätzer für den Behandlungserfolg (virologisches Ansprechen, Resistenzentwicklung) und die Nebenwirkungsraten. Lediglich die Frage der „Verallgemeinerbarkeit“ bleibt natürlich bestehen, wenn man diese Schätzwerte mit Effektschätzern aus z.B. randomisierten und

kontrollierten Studien vergleichen möchte. Diesbezüglich handelt es sich um Vergleiche im Sinne von „historischen Kontrollen“ und diese können prinzipiell hochverzerrt sein.

Für die pure Beschreibung dessen, was im vorliegenden Kontext bei Patienten mit einer bestehenden Resistenz gegen Integrasehemmer mit einer Therapie mit Dolutegravir erreicht werden kann – und das ist ohnehin der Studienzweck der hier dargestellten weiteren Untersuchungen gewesen –, sind die Schätzungen aus den Studien jedoch nicht automatisch hochverzerrt. Sie liefern jedoch keine direkte Aussage zur vergleichenden Wirksamkeit oder Verträglichkeit von 50 mg Dolutegravir bei zweimal täglicher Gabe im beschriebenen Patientenkollektiv. Zusätzlich ist für die Frage der „Verallgemeinerbarkeit“ dieser Studienergebnisse noch positiv zu betonen, dass sie für zwei unabhängige Studien abgeleitet werden konnten und somit allein aus der Vergleichbarkeit weitere Evidenz zur Verallgemeinerbarkeit gewonnen werden kann.

Speziell für die Wirksamkeitsendpunkte (virologisches Ansprechen, Resistenzentwicklung) gilt, dass es sich dabei um objektive Messdaten handelt, die weder durch den Patienten noch durch den Prüfarzt zu beeinflussen waren. Insbesondere werden diese Endpunkte für alle Patienten auswertbar, die mit der Studie begonnen haben. Somit ist ein intrinsischer Selektionsbias oder andere subjektive Biases für die Wirksamkeitsendpunkte weitestgehend ausgeschlossen. Für die Verträglichkeitsendpunkte ist bei diesen offenen Studien ein erhöhter subjektiver oder Reporting-Bias nicht auszuschließen. Auf diese beiden Aspekte wird bei der Diskussion des Verzerrungspotenzials der Endpunkte nochmals eingegangen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – 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 4-343: Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	<p>Die Responderrate wurde nach dem TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus bestimmt: TLOVR-Rate = Anteil der Responder zu Woche 48 an allen Patienten des ITT-E Kollektivs.</p> <p>Ein Patient wird als Responder definiert, falls im bisherigen Studienverlauf kein virologisches Versagen nach dem TLOVR-Algorithmus (s.u.) vorliegt, d.h. ein Responder weist eine Viruslast von < 50 Kopien/ml auf, und es liegen keine Ereignisse vor, die gemäß des TLOVR-Algorithmus ein virologisches Versagen definieren. Ein Non-Responder hingegen ist ein Patient, dessen Therapie nach den TLOVR-Kriterien als Versagen klassifiziert wird.</p> <p><u>TLOVR-Algorithmus:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5) Für die folgenden Punkte 2 und 3 werden nur Studienzeitpunkte mit vorliegenden Werten zur Viruslast betrachtet, Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten werden nicht berücksichtigt für die Klassifizierung Responder/Non-Responder 6) Hat ein Patient im bisherigen Studienverlauf keine zwei aufeinander folgende Viruslastwerte < 50 Kopien/ml aufgewiesen vor Eintreten eines der folgenden Ereignisse, wird er als Non-Responder zum Zeitpunkt des Studienbeginns eingestuft: <ol style="list-style-type: none"> i) Tod j) Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up k) Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist l) Es handelt sich um den letzten Studienzeitpunkt des Patienten 7) Hat ein Patient Viruslastwerte < 50 Kopien/ml zu zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten vorliegen, gilt als Zeitpunkt des virologischen Versagens derjenige Studienzeitpunkt, an dem das erste der folgenden Ereignisse auftritt: <ol style="list-style-type: none"> i) Tod j) Dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up k) Einnahme einer neuen antiretroviralen Substanz, die laut Protokoll verboten ist l) Erster Zeitpunkt der Messung mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, wobei <ol style="list-style-type: none"> v) Werte der Viruslast zu zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten ≥ 50 Kopien/ml vorliegen vi) Viruslast ≥ 50 Kopien/ml mit nachfolgendem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation oder Lost to Follow-Up 8) Gehen dem Zeitpunkt des virologischen Versagens (wie oben definiert) einer oder mehrere Studienzeitpunkte mit fehlenden Werten voraus, wird der Zeitpunkt des virologischen Versagens durch den ersten dieser Zeitpunkte mit fehlenden Werten definiert.

ING112574
(VIKING-3)

Die Responderrate zu Woche 48 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt).

Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht.

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

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

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

Zur graphischen Darstellung des MSDF-Algorithmus siehe den obigen Abschnitt zu den Ergebnissen aus RCT.

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.

Der Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ wird als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Diese Einstufung trägt der Tatsache Rechnung, dass aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte. Diese sind zunächst als unverzerrt zu betrachten, weil es sich bei diesem Endpunkt um einen „objektiven Endpunkt“ handelt und eine Selektion der Patienten ausgeschlossen ist. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden (falls sie die Studie nicht regulär beenden oder die objektive Messung der Viruslast nicht vorliegt, werden sie als Misserfolg gewertet). Insofern sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt prinzipiell unverzerrt. Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen. Bezüglich dieser Beurteilung gilt die Einstufung als potentiell unverzerrt.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl (plus 95% Konfidenzintervall) in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das ITT-E (ITT Exposed) Kollektiv dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-344: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	17 70,8% [48,9%-87,3%]
ING112574 (VIKING-3)	183	116 63,4% [56,2%-70,0%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie weisen 70,8% der Patienten zu Woche 48 eine Viruslast unterhalb der Schwelle von 50 Kopien/ml auf. In VIKING-3 sind es 63,4% der Patienten.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 64,2%.

Tabelle 4-345: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	64,2% [57,4%-70,5%]
Modell mit zufälligen Effekten	64,2% [57,4%-70,5%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT
VIKING-3

Modell mit festen Effekten
Modell mit zufälligen Effekten

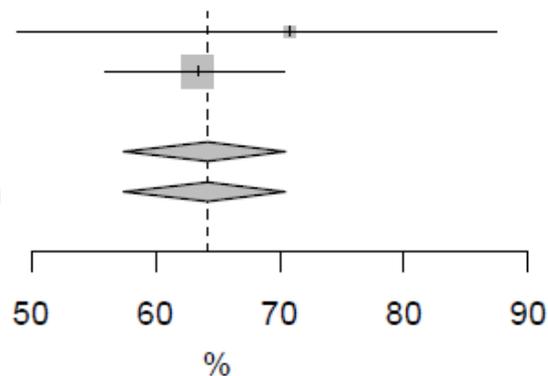


Abbildung 83: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – weitere Untersuchungen

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 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ – 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 4-346: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war je nach Studienzeitpunkt definiert als Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien:</p> <p>Tag 1 – Tag 11:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der Viruslast um $< 0,7 \log_{10}$ Kopien/ml bis Tag 11 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml <p>nach Tag 11:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 8 bzw. später außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml • Anstieg der Viruslast um $\geq 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 8 bzw. später im Vergleich zum niedrigsten Wert • Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml bei oder nach Woche 16 <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert:</p> <p>L74M, L74I, T97A, E92Q, T124A, E138A, E138K, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, N155H, S153Y, S153F, G163K, G163R, G193E, L101I/T124A/S153F, L101I/T124A/S153Y, T124A/S153F, T124A/S153Y, Q148H/E138K, Q148H/G140S, Q148R/E138K, Q148R/G140S, N155H/L74M, N155H/E92Q, N155H/T97A, N155H/Y143H, N155H/G163R, N155H/G163K, N155H/D232N</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>

Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war je nach Studienzeitpunkt definiert als Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien:

Tag 1 – Tag 8:

- Abfall der Viruslast um $< 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml bis Tag 11 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml

nach Tag 8:

- Abfall der Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 16 bzw. später außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml (virologic non-response)
- Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml bei oder nach Woche 24 (virologic non-response)
- Viruslastwerte ≥ 400 Kopien nach vorherigen Werten < 400 Kopien/ml (virologic rebound)
- Anstieg der Viruslast um $> 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml im Vergleich zum niedrigsten Wert (≥ 400 Kopien/ml) (virologic rebound)

ING112574
(VIKING-3)

Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert:

H51Y, T66A, T66I, T66K, L68V, L68I, L74I, L74M, L74R, E92Q, E92V, Q95K, T97A, G118R, E138A, E138K, E138T, G140A, G140C, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, P145S, S147G, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, V151L, S153F, S153Y, N155H, E157Q, G163R, G163K, G193E, R263K

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

Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.

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.

Der Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ wird als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Diese Einstufung trägt der Tatsache Rechnung, dass aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte. Diese sind zunächst als unverzerrt zu betrachten, weil es sich bei diesem Endpunkt um einen „objektiven Endpunkt“ handelt und eine Selektion der Patienten ausgeschlossen ist. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden (falls sie die

Studie nicht regulär beenden oder die objektive Messung der Viruslast nicht vorliegt, werden sie als Misserfolg gewertet). Insofern sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt prinzipiell unverzerrt. Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen. Bezüglich dieser Beurteilung gilt die Einstufung als potentiell unverzerrt.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das ITT-E (ITT Exposed) Kollektiv dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-347: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT) ¹	24	3 12,5% [2,7%-32,4%]
ING112574 (VIKING-3) ²	183	19 10,4% [6,7%-15,7%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

Quelle: VIKING-PILOT: Tabelle 53 im Studienbericht; VIKING-3: Abschnitt 9.4.1.1 im Studienbericht

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

¹ bei 5 Patienten lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

² bei 41 Patienten lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

In der VIKING-PILOT Studie konnten für 12,5% der Patienten bis Woche 48 Resistenzen gegenüber Integrasehemmern nachgewiesen werden. In VIKING-3 sind es 10,4% der Patienten.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit inzidenten INI-Resistenzen zu Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 10,6%.

Tabelle 4-348: Meta-Analyse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	10,6% [7,1%-15,6%]
Modell mit zufälligen Effekten	10,6% [7,1%-15,6%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT
VIKING-3

Modell mit festen Effekten
Modell mit zufälligen Effekten

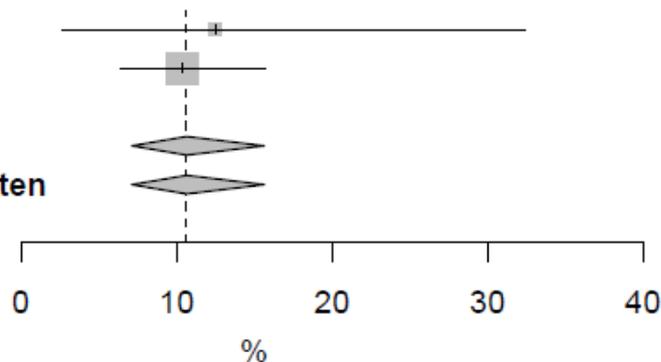


Abbildung 84: Meta-Analyse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3 Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ – 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 4-349: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war je nach Studienzeitpunkt definiert als Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien:</p> <p>Tag 1 – Tag 11:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der Viruslast um $< 0,7 \log_{10}$ Kopien/ml bis Tag 11 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml <p>nach Tag 11:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 8 bzw. später außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml • Anstieg der Viruslast um $\geq 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 8 bzw. später im Vergleich zum niedrigsten Wert • Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml bei oder nach Woche 16 <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber NRTI, NNRTI oder PI assoziiert (Definition gemäß IAS-USA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, http://www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html):</p> <p><u>NRTI:</u> M41L, A62V, K65R, D67N, T69D, K70R, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, K70E, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E</p> <p><u>NNRTI:</u> L100I, K103N, V106A/M, V108I, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, P225H, K101E/H/P</p> <p><u>PI:</u> V32I, L33F, M46I/L, G48V, I50L, I54M, V82A/T/F/L/S, I84V, N88S/D, L90M, I47V/A, F53L, D30N, Q58E, K43T</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologischem Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>

Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war je nach Studienzeitpunkt definiert als Vorhandensein mind. eines der folgenden Kriterien:

Tag 1 – Tag 8:

- Abfall der Viruslast um $< 0,5 \log_{10}$ Kopien/ml bis Tag 11 außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml

nach Tag 8:

- Abfall der Viruslast um $< 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml bis Woche 16 bzw. später außer bei einer Viruslast < 400 Kopien/ml (virologic non-response)
- Viruslastwerte ≥ 400 Kopien/ml bei oder nach Woche 24 (virologic non-response)
- Viruslastwerte ≥ 400 Kopien nach vorherigen Werten < 400 Kopien/ml (virologic rebound)
- Anstieg der Viruslast um $> 1,0 \log_{10}$ Kopien/ml im Vergleich zum niedrigsten Wert (≥ 400 Kopien/ml) (virologic rebound)

ING112574
(VIKING-3)

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

NRTI:

M41L, A62V, K65R, D67N, 69 insert, K70E/R, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E

NNRTI:

L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, V108I, E138/A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, H221Y, P225H, F227C, M230I/L

PI:

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

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

Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle). Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologischem Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.

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.

Der Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ wird als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Diese Einstufung trägt der Tatsache Rechnung, dass aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden,

sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte. Diese sind zunächst als unverzerrt zu betrachten, weil es sich bei diesem Endpunkt um einen „objektiven Endpunkt“ handelt und eine Selektion der Patienten ausgeschlossen ist. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden (falls sie die Studie nicht regulär beenden oder die objektive Messung der Viruslast nicht vorliegt, werden sie als Misserfolg gewertet). Insofern sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt prinzipiell unverzerrt. Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen. Bezüglich dieser Beurteilung gilt die Einstufung als potentiell unverzerrt.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das ITT-E (ITT Exposed) Kollektiv dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-350: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“
- weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT) ¹	24	1 4,2% [0,1%-21,1%]
ING112574 (VIKING-3) ²	183	15 8,2% [4,7%-13,2%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

Quelle: VIKING-PILOT: Appendix 1 im Studienbericht; VIKING-3: Abschnitt 9.4.1.2 im Studienbericht

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

¹ bei 5 Patienten lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

² bei 41 Patienten lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

In der VIKING-PILOT Studie konnten für 4,2% der Patienten bis Woche 48 Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI nachgewiesen werden. In VIKING-3 sind es 8,2% der Patienten.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit neu aufgetretenen Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI zu Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 7,9%.

Tabelle 4-351: Meta-Analyse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	7,9% [4,9%-12,4%]
Modell mit zufälligen Effekten	7,9% [4,9%-12,4%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT
VIKING-3

Modell mit festen Effekten
Modell mit zufälligen Effekten

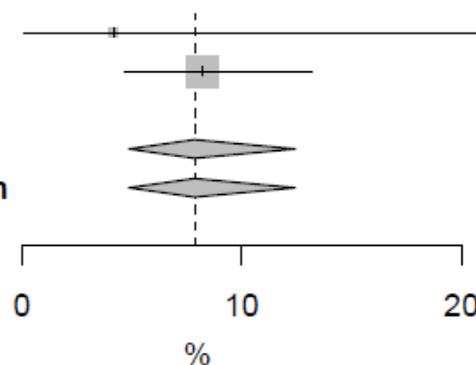


Abbildung 85: Meta-Analyse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4 Endpunkt „Mortalität bis Woche 48“ – 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 4-352: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden.

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.

Der Endpunkt „Mortalität bis Woche 48“ wird als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Diese Einstufung trägt der Tatsache Rechnung, dass aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte. Diese sind zunächst als unverzerrt zu betrachten, weil es sich bei diesem Endpunkt um einen „objektiven Endpunkt“ handelt und eine Selektion der Patienten ausgeschlossen ist. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden. Insofern sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt prinzipiell unverzerrt. Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen. Bezüglich dieser Beurteilung gilt die Einstufung als potentiell unverzerrt.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E

Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-353: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	1 4,2% [0,1%-21,1%]
ING112574 (VIKING-3)	183	2 1,1% [0,3%-4,3%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Jeweils ein Todesfall wurde in den beiden Studien berichtet. Das entspricht in der VIKING-PILOT Studie 4,2% bis Woche 48 und in VIKING-3 1,1% der Patienten.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von verstorbenen Patienten bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 1,8% im Modell mit zufälligen Effekten.

Tabelle 4-354: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 17,5\%$	
Modell mit festen Effekten	1,7% [0,5%-5,1%]
Modell mit zufälligen Effekten	1,8% [0,5%-6,1%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT

VIKING-3

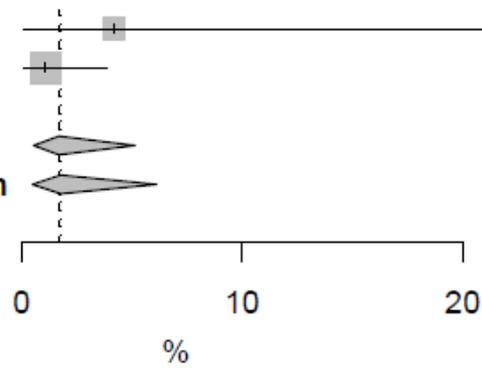
Modell mit festen Effekten**Modell mit zufälligen Effekten**

Abbildung 86: Meta-Analyse für „Mortalität bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – 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 4-355: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-356: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	23 95,8% [78,9%-99,9%]
ING112574 (VIKING-3)	183	166 90,7% [85,6%-94,2%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 95,8% der Patienten bis Woche 48 unerwünschte Ereignisse berichtet. In VIKING-3 wurden unerwünschte Ereignisse für 90,7% der Patienten gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 91,1%.

Tabelle 4-357: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	91,1% [86,3%-94,3%]
Modell mit zufälligen Effekten	91,1% [86,3%-94,3%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

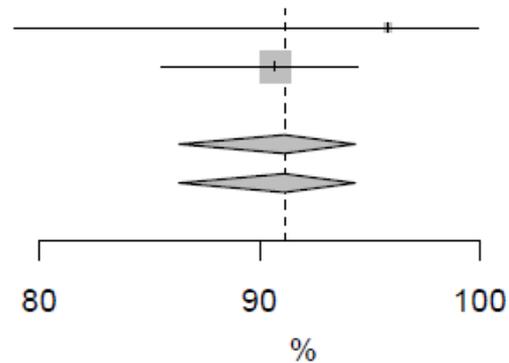
StudieVIKING-PILOT
VIKING-3**Modell mit festen Effekten**
Modell mit zufälligen Effekten

Abbildung 87: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.6 Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48“ – 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 4-358: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Tod <p>Todesfälle wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p>
ING112574 (VIKING-3)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Tod <p>Todesfälle wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p>

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.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannte Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-359: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	5 20,8% [7,1%-42,2%]
ING112574 (VIKING-3)	183	37 20,2% [15,0%-26,7%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 20,8% der Patienten bis Woche 48 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bereits abzüglich des o.g. Todesfalls) berichtet. In VIKING-3 wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für 20,2% (ohne der o.g. tödlichen Ereignisse) der Patienten gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 20,3%.

Tabelle 4-360: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	20,3% [15,4%-26,3%]
Modell mit zufälligen Effekten	20,3% [15,4%-26,3%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

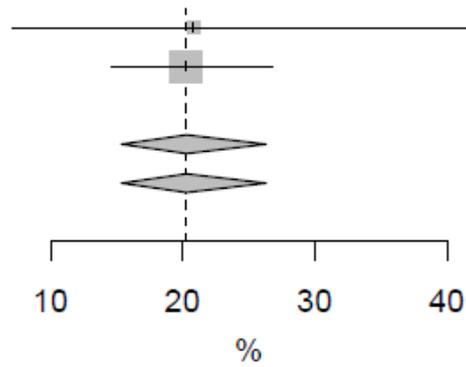
StudieVIKING-PILOT
VIKING-3**Modell mit festen Effekten**
Modell mit zufälligen Effekten

Abbildung 88: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“
– weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.7 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – 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 4-361: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.

Bewerten Sie 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.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-362: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	2 8,3% [1,0%-27,0%]
ING112574 (VIKING-3)	183	8 4,4% [2,2%-8,5%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 8,3% der Patienten bis Woche 48 unerwünschte Ereignisse berichtet, die zum Studienabbruch führten. In VIKING-3 wurden für 4,4% der Patienten Studienabbrüche bis Woche 48 aufgrund unerwünschter Ereignisse gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten, ergibt sich ein Schätzwert von 5,0%.

Tabelle 4-363: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	5,0% [2,7%-9,0%]
Modell mit zufälligen Effekten	5,0% [2,7%-9,0%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT

VIKING-3

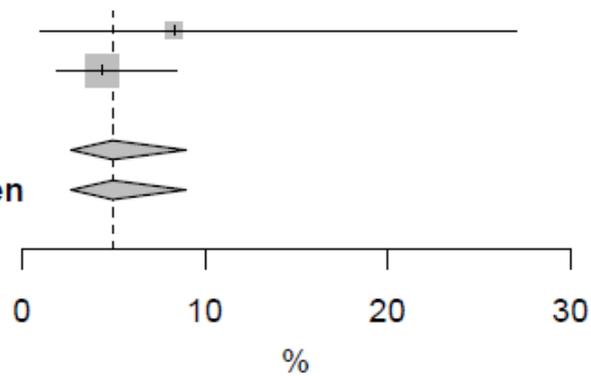
Modell mit festen Effekten**Modell mit zufälligen Effekten**

Abbildung 89: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.8 Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – 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 4-364: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie 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.

Der Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannte Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-365: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	12 50,0% [29,1%-70,9%]
ING112574 (VIKING-3)	183	88 48,1% [40,9%-55,3%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 50,0% der Patienten bis Woche 48 gastrointestinale Ereignisse berichtet. In VIKING-3 wurden gastrointestinale Ereignisse für 48,1% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit gastrointestinalen Störungen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 48,3%.

Tabelle 4-366: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	48,3% [41,6%-55,1%]
Modell mit zufälligen Effekten	48,3% [41,6%-55,1%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

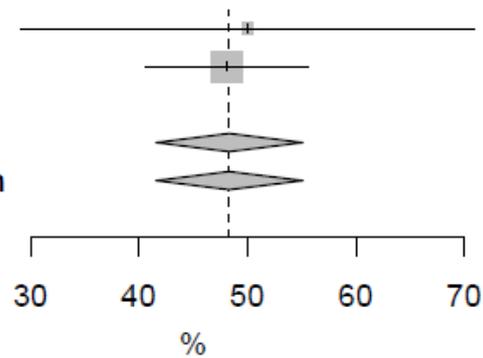
StudieVIKING-PILOT
VIKING-3**Modell mit festen Effekten**
Modell mit zufälligen Effekten

Abbildung 90: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.9 Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – 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 4-367: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die eine Abacavir (ABC) Hypersensitivitätsreaktion im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die eine Abacavir (ABC) Hypersensitivitätsreaktion im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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.

Der Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekanntem Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-368: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“
- weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	0 0,0% [0,0%-14,2%]
ING112574 (VIKING-3)	183	0 0,0% [0,0%-2,0%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Im Rahmen beider Studien wurden keine Abacavir Hypersensitivitätsreaktionen als Verdachtsfälle gemeldet.

Für diesen Endpunkt wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da jeweils keine Ereignisse in den beiden Studien gemeldet wurden.

4.3.2.3.3.10 Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ – 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 4-369: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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.

Der Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-370: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	1 4,2% [0,1%-21,1%]
ING112574 (VIKING-3)	183	14 7,7% [4,6%-12,5%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurde für 4,2% der Patienten bis Woche 48 Hautausschlag berichtet. In VIKING-3 wurde Hautausschlag für 7,7% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit Hautausschlag bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 7,3%.

Tabelle 4-371: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	7,3% [4,5%-11,8%]
Modell mit zufälligen Effekten	7,3% [4,5%-11,8%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT

VIKING-3

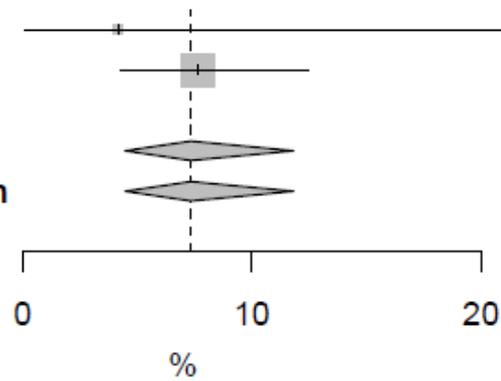
Modell mit festen Effekten**Modell mit zufälligen Effekten**

Abbildung 91: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.11 Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – 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 4-372: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein ALT-Laborwert vom Grad 3 oder Grad 4 dokumentiert wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 24 mind. ein ALT-Laborwert vom Grad 3 oder Grad 4 dokumentiert wurde.

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.

Der Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-373: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	1 4,2% [0,1%-21,1%]
ING112574 (VIKING-3)	183	7 3,8% [1,8%-7,8%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 4,2% der Patienten bis Woche 48 hepatobiliäre Störungen berichtet. In VIKING-3 wurden hepatobiliäre Störungen für 3,8% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit hepatobiliären Störungen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 3,9%.

Tabelle 4-374: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	3,9% [1,9%-7,5%]
Modell mit zufälligen Effekten	3,9% [1,9%-7,5%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

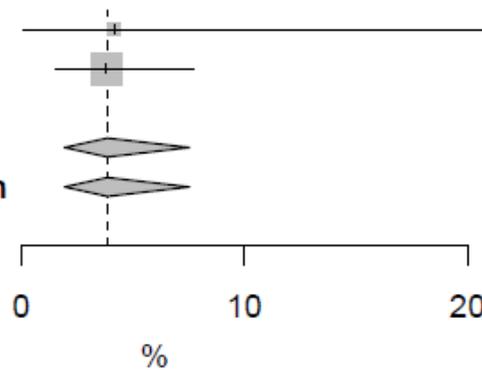
StudieVIKING-PILOT
VIKING-3**Modell mit festen Effekten**
Modell mit zufälligen Effekten

Abbildung 92: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.12 Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ – 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 4-375: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. eine Kreatinin-Toxizität vom Grad 3 oder Grad 4 dokumentiert wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. eine Kreatinin-Toxizität vom Grad 3 oder Grad 4 dokumentiert wurde.

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.

Der Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannte Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-376: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	0 0,0% [0,0%-14,2%]
ING112574 (VIKING-3)	183	5 2,7% [0,9%-6,2%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurde für keinen der Patienten bis Woche 48 renale Störung(en) berichtet. In VIKING-3 wurden renale Störungen für 2,7% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit renalen Störungen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 2,7%.

Tabelle 4-377: Meta-Analyse für „Renale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	2,7% [1,2%-6,0%]
Modell mit zufälligen Effekten	2,7% [1,2%-6,0%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT
VIKING-3

Modell mit festen Effekten
Modell mit zufälligen Effekten

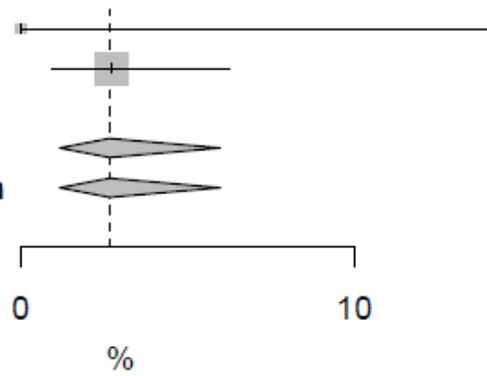


Abbildung 93: Meta-Analyse für „Renale Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.13 Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – 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 4-378: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	<p>Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird.</p> <p>Da dieser Endpunkt in dieser Studie nicht explizit berichtet wurde, wurden die kardiovaskulären Ereignisse für die vorliegende Nutzenbewertung post hoc nach deren TdP-relevanten Ereignissen bewertet.</p> <p>In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁵FDA 2005) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.</p>
ING112574 (VIKING-3)	<p>Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird.</p> <p>In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁵FDA 2005) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.</p>

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.

Der Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannte Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den

Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-379: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	0 0,0% [0,0%-14,2%]
ING112574 (VIKING-3)	183	3 1,6% [0,5%-5,0%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für keine Patienten bis Woche 48 Torsade de Pointes Ereignisse berichtet. In VIKING-3 wurden Torsade de Pointes Ereignisse für 1,6% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit Torsade de Pointes Ereignissen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 1,7%.

Tabelle 4-380: Meta-Analyse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	1,7% [0,6%-4,7%]
Modell mit zufälligen Effekten	1,7% [0,6%-4,7%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

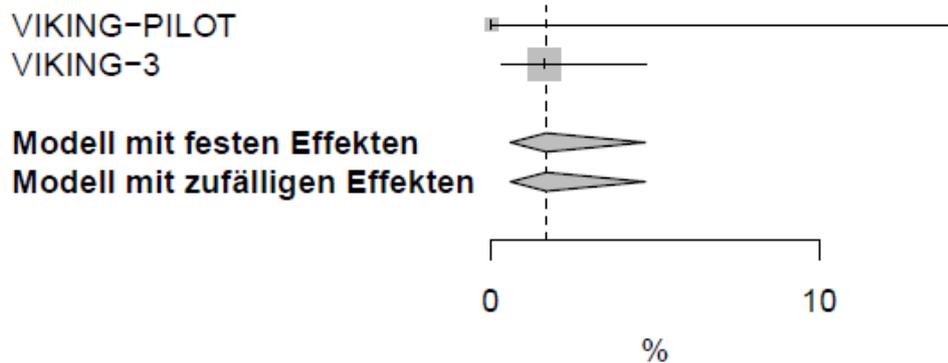
Studie

Abbildung 94: Meta-Analyse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.14 Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48“ – 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 4-381: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie 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.

Der Endpunkt „ZNS-Störungen bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-382: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	8 33,3% [15,6%-55,3%]
ING112574 (VIKING-3)	183	54 29,5% [23,4%-36,5%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 33,3% der Patienten bis Woche 48 ZNS Störungen berichtet. In VIKING-3 wurden ZNS Störungen für 29,5% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit ZNS Störungen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 30,0%.

Tabelle 4-383: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	30,0% [24,1%-36,6%]
Modell mit zufälligen Effekten	30,0% [24,1%-36,6%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT

VIKING-3

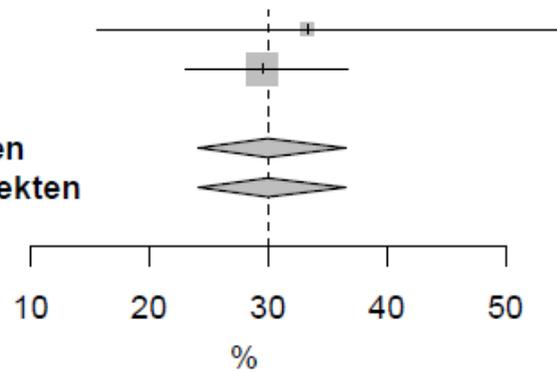
Modell mit festen Effekten**Modell mit zufälligen Effekten**

Abbildung 95: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.15 Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – 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 4-384: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie 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.

Der Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-385: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	8 33,3% [15,6%-55,3%]
ING112574 (VIKING-3)	183	31 16,9% [12,2%-23,1%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 33,3% der Patienten bis Woche 48 psychiatrische Störungen berichtet. In VIKING-3 wurden psychiatrische Störungen für 16,9% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit psychiatrischen Störungen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 22,7% aus dem Modell mit zufälligen Effekten.

Tabelle 4-386: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 71,9\%$	
Modell mit festen Effekten	19,2% [14,3%-25,3%]
Modell mit zufälligen Effekten	22,7% [11,0%-41,1%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

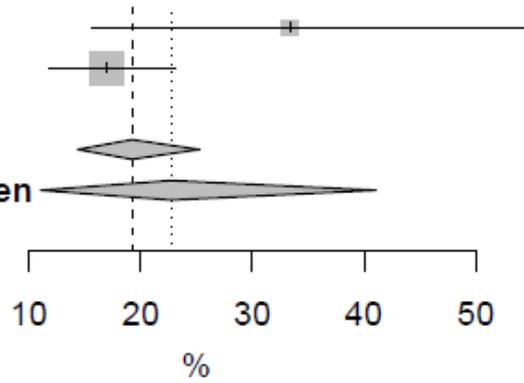
StudieVIKING-PILOT
VIKING-3**Modell mit festen Effekten**
Modell mit zufälligen Effekten

Abbildung 96: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.16 Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – 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 4-387: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde.

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.

Der Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-388: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	4 16,7% [4,7%-37,4%]
ING112574 (VIKING-3)	183	56 30,6% [24,4%-37,7%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 16,7% der Patienten bis Woche 48 Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes berichtet. In VIKING-3 wurden Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes für 30,6% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 26,1% aus dem Modell mit zufälligen Effekten.

Tabelle 4-389: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 47,9\%$	
Modell mit festen Effekten	29,3% [23,5%-35,9%]
Modell mit zufälligen Effekten	26,1% [15,0%-41,5%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

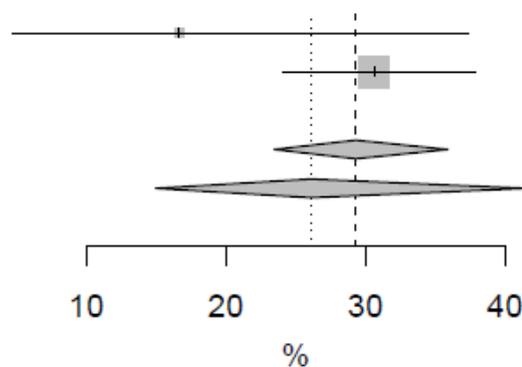
StudieVIKING-PILOT
VIKING-3**Modell mit festen Effekten**
Modell mit zufälligen Effekten

Abbildung 97: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.17 Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – 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 4-390: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie 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.

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-391: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	1 4,2% [0,1%-21,1%]
ING112574 (VIKING-3)	183	8 4,4% [2,2%-8,5%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 4,2% der Patienten bis Woche 48 kardiovaskuläre Störungen berichtet. In VIKING-3 wurden kardiovaskuläre Störungen für 4,4% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit kardiovaskulären Störungen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 4,3%.

Tabelle 4-392: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	4,3% [2,3%-8,1%]
Modell mit zufälligen Effekten	4,3% [2,3%-8,1%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT

VIKING-3

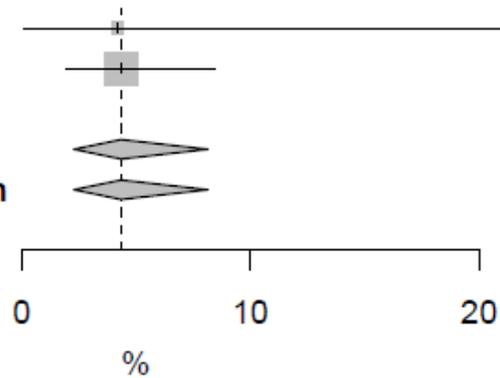
Modell mit festen Effekten**Modell mit zufälligen Effekten**

Abbildung 98: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.18 Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – 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 4-393: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie 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.

Der Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-394: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	7 29,2% [12,6%-51,1%]
ING112574 (VIKING-3)	183	25 13,7% [9,4%-19,4%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 29,2% der Patienten bis Woche 48 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen berichtet. In VIKING-3 wurden Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für 13,7% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 19,1% aus dem Modell mit zufälligen Effekten.

Tabelle 4-395: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 72,9\%$	
Modell mit festen Effekten	15,9% [11,5%-21,7%]
Modell mit zufälligen Effekten	19,1% [8,5%-37,2%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

VIKING-PILOT

VIKING-3

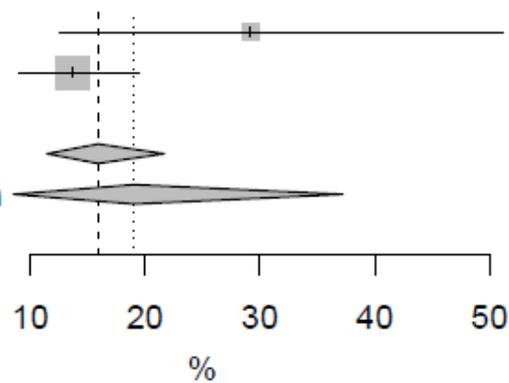
Modell mit festen Effekten**Modell mit zufälligen Effekten**

Abbildung 99: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.19 Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ – 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 4-396: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ING112961 (VIKING-PILOT)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.
ING112574 (VIKING-3)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie 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.

Der Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ wird im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten bzw. der Mortalität als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft.

Obwohl aus den beiden Studien keine relativen Effektschätzer abgeleitet werden, sondern nur Schätzwerte für die Studienkohorte, sind diese bezüglich der Verträglichkeitsbeurteilung prinzipiell als mit hohem Verzerrungspotenzial zu betrachten, weil es sich um Endpunkte mit einem stärkeren subjektiven Beurteilungscharakter handelt. Sowohl der Patient als auch der Behandler/Beurteiler sind bezüglich der Studienteilnahme und bezüglich der konkreten Behandlung unverblindet. Damit ist eine Verzerrung in unbekannt Richtung (es sind sowohl Über- als auch Unter-Reporting vorstellbar) nicht auszuschließen.

Die Frage der Verallgemeinerbarkeit bleibt selbstverständlich bestehen und kann durch die Charakterisierung des Patientenkollektivs und durch die Tatsache, dass zwei unabhängige Studien vorliegen, beurteilt werden.

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt können damit im Sinne einer „historischen Kontrolle“ genutzt und u.a. dazu herangezogen werden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien zur Beurteilung des Zusatznutzens auf das in diesen Studien eingeschlossene Patientenkollektiv zu beurteilen.

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.

Als Standard für die Berichterstattung wird für den vorliegenden dichotomen Endpunkt die hierfür gängige Darstellung anhand der Anzahl und Prozentzahl in den jeweiligen einarmigen Studien. Die Ergebnisse werden jeweils für das Safety Kollektiv (entspricht dem ITT-E Kollektiv der Wirksamkeitsendpunkte) dargestellt. Es gibt keine Anzeichen, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden in Europa und Nordamerika durchgeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellen.

Tabelle 4-397: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ - weitere Untersuchungen

vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen		
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)	Anzahl Patienten mit Ereignis N Rate [95%-KI]
	DTG* 50mg bid	DTG* 50mg bid
ING112961 (VIKING-PILOT)	24	3 12,5% [2,7%-32,4%]
ING112574 (VIKING-3)	183	19 10,4% [6,7%-15,7%]

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In der VIKING-PILOT Studie wurden für 12,5% der Patienten bis Woche 48 Neoplasmen berichtet. In VIKING-3 wurden Neoplasmen für 10,4% der Patienten bis Woche 48 gemeldet.

Meta-Analyse:

Die meta-analytische Betrachtung der beiden VIKING-Studien für diesen Endpunkt ist im Folgenden zusammengefasst. Für den Anteil von Patienten mit Neoplasmen bis Woche 48 ergibt sich ein Schätzwert von 10,6%.

Tabelle 4-398: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

	Rate [95%-KI]
Heterogenität: $I^2 = 0\%$	
Modell mit festen Effekten	10,6% [7,1%-15,6%]
Modell mit zufälligen Effekten	10,6% [7,1%-15,6%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Studie

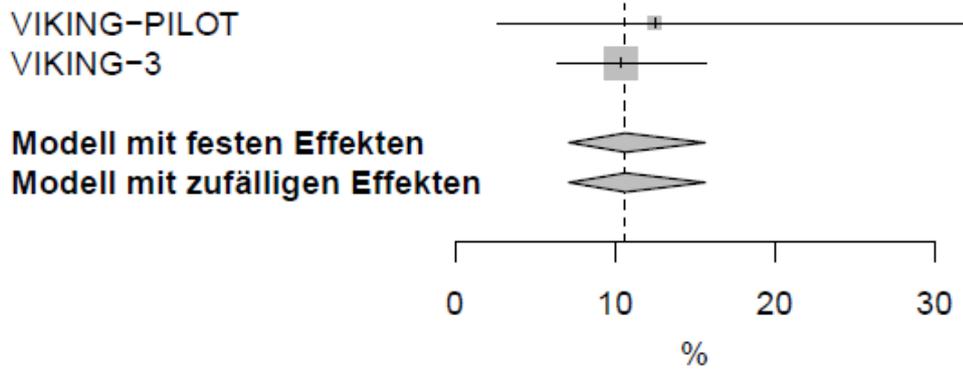


Abbildung 100: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.20 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.41.***

Für die Studien zu weiteren Untersuchungen (VIKING-PILOT und VIKING-3) wurden keine Subgruppen-Analysen durchgeführt. Da der Zweck der Darstellung der Studien VIKING-PILOT und VIKING-3 als weitere Untersuchungen darin besteht, die Übertragbarkeit der Argumente bezüglich des Zusatznutzens von der Population der vorbehandelten Patienten, die keine INI-Resistenzen aufweisen zu begründen, liefern Untergruppenanalysen keine sinnvolle Zusatzinformation zu diesem Zweck. Damit liefern diese beiden einarmigen Studien keinen eigenständigen Zusatznutzenbeleg. Auch insofern ist die sozialrechtliche Verpflichtung für die Vorlage von Untergruppenanalysen lt. SGB V hierfür nicht zutreffend. Die in diesem Modul geforderte Analogie der Darstellungen zu RCT, die direkte Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens liefern, ist also bezüglich der Darstellung von Subgruppenanalysen nicht gegeben.

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.

Folgende Tabelle fasst numerisch die Ergebnisse aus den weiteren Untersuchungen, d.h. den beiden einarmigen Studien VIKING-PILOT und VIKING-3, für vorbehandelte Patienten mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen zusammen. Zusätzlich zu den Ergebnissen der Einzelstudien werden meta-analytische Schätzungen dargestellt (Meta-Analysen mit zufälligen Effekten).

Die Ereignisraten der jeweiligen Endpunkte erweisen sich sowohl für die beiden Studien (VIKING-PILOT und VIKING-3) untereinander als auch zwischen diesen beiden Studien (bzw. deren meta-analytischer Zusammenfassung) mit denjenigen der SAILING-Studie (für vorbehandelte Patienten ohne vorliegende INI-Resistenzen die in Abschnitt 4.3.1 (RCT) dargestellt wurde) vergleichbar. Es wird daher insgesamt für Wirksamkeit und Sicherheit von einer Vergleichbarkeit der Studien an vorbehandelten Patienten mit bzw. ohne vorliegenden INI-Resistenzen ausgegangen. Die Übertragbarkeit der Evidenz der vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenz (SAILING) auf die hier untersuchte Population der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen ist somit gegeben.

Tabelle 4-399: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Studie	ING112961 (VIKING-PILOT) n=24 % [95% KI]	ING112574 (VIKING-3) n=183 % [95% KI]	Meta-Analyse beider Studien*
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	n=17 70,8% [48,9%-87,3%]	n=116 63,4% [56,2%-0,0%]	64,2% [57,4%-70,5%]
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48	n=3 12,5% [2,7%-32,4%]	n=19 10,4% [6,7%-15,7%]	10,6% [7,1%-15,6%]
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48	n=1 4,2% [0,1%-21,1%]	n=15 8,2% [4,7%-13,2%]	7,9% [4,9%-12,4%]
Mortalität bis Woche 48	n=1 4,2% [0,1%-21,1%]	n=2 1,1% [0,3%-4,3%]	1,8% [0,5%-6,1%]
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	n=23 95,8% [78,9%-99,9%]	n=166 90,7% [85,6%-4,2%]	91,1% [86,3%-94,3%]
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)	n=5 20,8% [7,1%-42,2%]	n=37 20,2% [15,0%-6,7%]	20,3% [15,4%-26,3%]
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten	n=2 8,3% [1,0%-27,0%]	n=8 4,4% [2,2%-8,5%]	5,0% [2,7%-9,0%]
Gastrointestinale Störungen bis Woche 48	n=12 50,0% [29,1%-70,9%]	n=88 48,1% [40,9%-5,3%]	48,3% [41,6%-55,1%]
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48	n=0 0,0% [0,0%-14,2%]	n=0 0,0% [0,0%-2,0%]	-
Hautausschlag bis Woche 48	n=1 4,2% [0,1%-21,1%]	n=14 7,7% [4,6%-12,5%]	7,3% [4,5%-11,8%]
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48	n=1 4,2% [0,1%-21,1%]	n=7 3,8% [1,8%-7,8%]	3,9% [1,9%-7,5%]
Renale Störungen bis Woche 48	n=0 0,0% [0,0%-14,2%]	n=5 2,7% [0,9%-6,2%]	2,7% [1,2%-6,0%]
Torsade de Pointes bis Woche 48	n=0 0,0% [0,0%-14,2%]	n=3 1,6% [0,5%-5,0%]	1,7% [0,6%-4,7%]

ZNS Störungen bis Woche 48	n=8 33,3% [15,6%-55,3%]	n=54 29,5% [23,4%-6,5%]	30,0% [24,1%-36,6%]
Psychiatrische Störungen bis Woche 48	n=8 33,3% [15,6%-55,3%]	n=31 16,9% [12,2%-3,1%]	22,7% [11,0%-41,1%]
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48	n=4 16,7% [4,7%-37,4%]	n=56 30,6% [24,4%-7,7%]	26,1% [15,0%-41,5%]
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48	n=1 4,2% [0,1%-21,1%]	n=8 4,4% [2,2%-8,5%]	4,3% [2,3%-8,1%]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48	n=7 29,2% [12,6%-51,1%]	n=25 13,7% [9,4%-19,4%]	19,1% [8,5%-37,2%]
Neoplasmen bis Woche 48	n=3 12,5% [2,7%-32,4%]	n=19 10,4% [6,7%-15,7%]	10,6% [7,1%-15,6%]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

* Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten

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 vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien (RCT) von hoher Qualität herangezogen. Die Studien ermöglichen jeweils einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Subpopulationen der nicht-vorbehandelten Patienten bzw. der vorbehandelten Patienten (ohne vorliegende Resistenzen gegenüber Integrasehemmern). Für die Subpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten wurden zusätzlich meta-analytische Berechnungen auf Basis der beiden eingeschlossenen RCT durchgeführt. Alle eingeschlossenen RCT besitzen jeweils niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene.

Für die Subpopulation der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden Resistenzen gegenüber Integrasehemmern liegen keine randomisierten klinischen Studien vor. Es werden aber die Ergebnisse zweier nicht-randomisierter (einarmiger) Studien im Abschnitt der „weiteren Untersuchungen“ dargestellt. Die Ergebnisse dieser beiden unabhängigen einarmigen Studien

dienen dazu, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der vorbehandelten Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern auf diejenigen mit Resistenzen zu rechtfertigen. Der Zweck der beiden einarmigen Studien besteht darin, den Behandlungserfolg sowie die Nebenwirkungsraten der Patienten mit Resistenzen zu untersuchen. Die resultierenden Schätzer stellen keine Effektschätzer im eigentlichen Sinne, d.h. zwischen zwei Therapien, dar. Vielmehr handelt es sich um deskriptive Schätzwerte, die als „historische Kontrollen“ die Basis zum Vergleich der Ergebnisse mit dem Kollektiv der Patienten ohne Resistenzen bilden. Für diesen Zweck sind die Schätzwerte der einarmigen Studien auch nicht automatisch als hochverzerrt anzusehen.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

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

Die beiden Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität (EQ-5D und SDM) sind jeweils im vorliegenden Indikationsgebiet validierte und allgemein anerkannte Methoden.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht überwiegend auf den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien bzw. deren meta-analytischer Zusammenschau und entspricht somit dem höchsten Evidenzgrad. Das Einbeziehen zweier hochwertiger nicht-randomisierter (einarmiger) Studien dient lediglich als Brücke für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCT auf das spezielle Kollektiv der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen. Für diesen Zweck ist die verfügbare Evidenz vom Grad II ausreichend.

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.

Tabelle 4-400: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht-vorbehandelte Patienten

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

Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,79 [1,25-2,58], p=0,002	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 Weiße Nicht-Weiße Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	SPRING-1: 2,95 [1,02-8,35], p=0,046 SINGLE: 1,44 [1,06-1,97], p=0,020 Meta-Analyse: 1,70 [0,95-3,05], p=0,074 1,75 [0,05-6,11], p=0,380 2,68 [1,57-4,59], p<0,001 2,13 [1,37-3,29], p<0,001 0,80 [0,46-1,39], p=0,426	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen Beleg für erheblichen Zusatznutzen Beleg für erheblichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	SINGLE: 3,04 [0,12-74,93], p=0,496	kein Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	SINGLE: 0,07 [0,004-1,17], p=0,064	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges' g)	SINGLE: -0,08 [-0,24-0,08], p=0,317	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,01[-0,15-0,17], p=0,900	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: SDM Symptom Bother Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,04 [-0,12-0,21], p=0,596	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: SDM Symptom Count (Hedges' g)	SINGLE: 0,06 [-0,11-0,22], p=0,501	kein Zusatznutzen
Mortalität	0,74 [0,05-10,35], p=0,820	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse ≤ 36 Jahre > 36 Jahre	0,65 [0,40-1,06], p=0,082 1,10 [0,54-2,26], p=0,793 0,40 [0,20-0,81], p=0,011	- kein Zusatznutzen/-schaden Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,89 [0,60-1,33], p=0,569	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,26 [0,15-0,46], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Gastrointestinale Störungen	1,00 [0,77-1,29], p=1,000	kein Zusatznutzen/-schaden

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

Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	SINGLE: 0,40 [0,08-2,08], p=0,278	kein Zusatznutzen/-schaden
Hautausschlag	0,34 [0,22-0,52], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,18-0,88], p=0,022	Beleg für geringen Zusatznutzen
Renale Störungen	SINGLE: 1,22 [0,37-4,02], p=0,747	kein Zusatznutzen/-schaden
Torsade de Pointes	SINGLE: 0,50 [0,15-1,68], p=0,262	kein Zusatznutzen/-schaden
ZNS Störungen	0,37 [0,28-0,48], p<0,001	-
Männer	0,30 [0,22-0,42], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Frauen	1,09 [0,56-2,15], p=0,798	kein Zusatznutzen/-schaden
Psychiatrische Störungen	0,63 [0,38-1,03], p=0,065	kein Zusatznutzen/-schaden
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1,15 [0,85-1,56], p=0,359	kein Zusatznutzen/-schaden
Kardiovaskuläre Störungen	1,47 [0,62-3,47], p=0,384	kein Zusatznutzen/-schaden
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,12 [0,55-2,28], p=0,752	kein Zusatznutzen/-schaden
Neoplasmen	1,09 [0,57-2,08], p=0,799	kein Zusatznutzen/-schaden

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

* Modell mit zufälligen Effekten

Wie bereits in 4.3.1.3.73 ausgeführt, wird das **Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für erwachsene nicht-vorbehandelte Patienten** jeweils auf der Grundlage der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten eingeschätzt, die die verfügbare Evidenz für die jeweils längste Behandlungsdauer berücksichtigt. Dies trägt dem Einsatz von Dolutegravir als Langzeit- oder Dauertherapie Rechnung. Die zu den relevanten Endpunkten vorgelegten Studienergebnisse sind jedoch auch schon nach 48 Wochen Behandlungsdauer als patientenrelevant anzusehen und sollen in die Bewertung einfließen. In der Gesamtschau wird jedoch die größere Relevanz den jeweils längsten verfügbaren Behandlungsdauern zuerkannt. Aus diesem Grund sind in der obigen Tabelle auch fast ausschließlich die numerischen Ergebnisse nach 96 Wochen Behandlungsdauer zusammengeführt worden. Lediglich bei dem Wirksamkeitsendpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml“ wird auch das Ergebnis nach 48 Wochen Behandlungsdauer dargestellt, da dieser als primärer Endpunkt der Zulassungsstudien von besonderer Bedeutung ist.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen **für erwachsene nicht-vorbehandelte Patienten** belegen, bezüglich der in Tabelle 4-400 gegebenen Einschätzung über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des durch sie begründeten Zusatznutzens kommentiert.

Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96

Sowohl die Ergebnisse bezüglich des Odds-Ratios beider Einzelstudien als auch die dazugehörige Meta-Analyse mit festen Effekten (sowie die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten bezüglich des relativen Risikos) ergaben einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für Dolutegravir bezüglich des Endpunktes „Virologisches Ansprechen“ (88,2% vs. 72,0% Ansprechen in SPRING-1 bzw. 77,1% vs. 69,9% in SINGLE). Lediglich die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten verfehlt knapp die statistische Signifikanz bezüglich des Odds Ratios (bei einem deutlichen Effekt mit einem Odds Ratio von 1,7). Weiterhin zeigten nach 48 Wochen Behandlungsdauer sowohl die Meta-Analysen bezüglich des Odds Ratios und des relativen Risikos als auch beide Einzelstudien deutliche und statistisch signifikante Effekte.

Insofern wird hier in der Gesamtschau ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen. Dieser ist dadurch begründet, dass er auf den statistisch signifikanten Ergebnissen zweier Einzelstudien beruht und als anerkannter Surrogatendpunkt bezüglich AIDS-definierender Ereignisse oder des Todes die Mortalität bzw. schwerwiegende oder schwere Folgekomplikationen der HIV-Infektion betrifft und dem Ausmaß nach eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz beschreibt.

Was den Interaktionstest angeht, zeigt dieser nach 96 Wochen Behandlungsdauer in zwei der Subgruppenanalysen (von 128 durchgeführten) statistisch signifikante Interaktionen bezüglich der Ethnizität und bezüglich der Viruslast bei Baseline. Im Ergebnis zeigte sich nach dem Vorgehen des IQWiG, dass ein in der Meta-Analyse statistisch signifikanter Effekt nur noch in der Gruppe der „Nicht-Weißen“ vorlag. Diese Effektmodifikation trat jedoch nach 48 Wochen nicht einmal andeutungsweise auf. Außerdem ist die Effektstärke in der Untergruppe

der „Weißen“ sogar geringfügig größer als im Gesamtkollektiv, so dass die fehlende Signifikanz hier in der reduzierten Fallzahl in der Untergruppe (im Vergleich zur geplanten Fallzahl der Studien) begründet zu liegen scheint. Außerdem sollte hier noch einmal erwähnt werden, dass bei insgesamt 128 durchgeführten Tests auf Effektmodifikation im gesamten Nutzendossier die Wahrscheinlichkeit für mindestens ein falsch-positives (d.h. statistisch signifikantes) Ergebnis praktisch gleich 1 ist, d.h. es ist sicher, dass mindestens ein solches falsch positives Ergebnis auftritt. Deshalb und auch im Sinne der biologischen Plausibilität unter Beachtung des zeitlichen Trends wird davon ausgegangen, dass bezüglich der Ethnizität kein tatsächlicher Unterschied in der Effektivität von Dolutegravir vorliegt, die Viruslast unter 50 Kopien/ml zu senken. Damit kann diesbezüglich die Gesamtpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten interpretiert werden.

Bezüglich der Subgruppeneffekte hinsichtlich der Baseline-Viruslast könnte eine tatsächliche Effektmodifikation vorliegen, die sich jedoch nach 48 Wochen Behandlungsdauer nicht zeigt. Die Effektschätzer bezüglich der beiden Strata liegen nach 96 Wochen Behandlungsdauer deutlich getrennt und die statistische Signifikanz der Meta-Analyse - mit einem noch sehr viel deutlicheren Effekt - wird nur noch im Stratum der Patienten mit bei Baseline ≤ 100.000 Kopien/ml erreicht. Von der biologischen Plausibilität ist ein solcher Effekt nicht völlig von der Hand zu weisen, jedoch soll betont werden, dass auch hier das Problem der extrem hohen (und nicht korrigierten) Multiplizität des Testens auf Subgruppeneffekte vorliegt und der Effekt bezüglich des Endpunktes nach 96 Wochen in der Gesamtpopulation deutlich und für beide Einzelstudien auch statistisch signifikant ist. Die pure Tatsache dieser vermeintlichen Effektmodifikation ist aus methodischer Sicht nicht überraschend: wenn man sehr häufig die Separation einer Stichprobe bezüglich mehrerer Merkmale vornimmt, so ist es bei fehlender Adjustierung des Fehlers 1. Art (deren Fehlen hier durch das Methodenpapier des IQWiG erzwungen wird) nicht mehr sehr aussagekräftig, wenn statistische Signifikanz vorliegt. Wenn man in einem solchen Fall dann die beiden resultierenden Subgruppen beschreibt, ist es wiederum methodisch überhaupt nicht überraschend, dass eine davon einen größeren und die andere ein kleineren Effekt liefert. Dies muss bei der Diskussion beachtet werden, ohne jedoch den eventuellen Hinweis auf tatsächlich vorliegende Effektmodifikation ganz außer Acht zu lassen.

Da bei unzureichender Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie im Laufe der Behandlung Resistenzbildungen des HI-Virus sehr wahrscheinlich werden, unterstützt die Tatsache, dass über 96 Wochen in beiden Studien im DTG-Arm keine Resistenzen aufgetreten sind, den erläuterten beträchtlichen Zusatznutzen bzgl. der Viruslast. Dies wird hier zusätzlich angeführt, obwohl bzgl. der Resistenzentwicklung über 96 Wochen kein Zusatznutzen gezeigt werden konnte.

Unerwünschte Ereignisse

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse fällt deutlich zugunsten von Dolutegravir aus, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Durch einen signifikanten Interaktionstest bezüglich des Merkmals „Alter“ ergibt sich jedoch ein in der Meta-Analyse statistisch signifikantes Ergebnis nur noch im Stratum der Patienten, die älter als 36 Jahre sind. Damit wird ein Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens begründet, da die Ereignisse, die unter der Kategorie „unerwünschte Ereignisse“ zusammengefasst werden, Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads umfassen (auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden hinzu gezählt). Da jedoch der Effekt für schwere unerwünschte Ereignisse selbst nicht signifikant war, ist davon auszugehen, dass sich der Effekt hier primär auf die Vermeidung von nicht-schwerwiegenden Ereignissen bezieht, die nichts desto trotz unterschiedliche Schweregrade umfassen. Da also für die Patienten die älter als 36 Jahre sind, eine bedeutsame Vermeidung von unerwünschten Ereignissen unter Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz gezeigt werden kann, handelt es sich um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit um einen beträchtlichen Zusatznutzen. Ein Beleg liegt vor, da sich dieser beträchtliche Zusatznutzen aus zwei statistisch signifikanten Einzelstudien bzw. einer statistisch signifikanten Meta-Analyse dieser zwei Einzelstudien ergibt.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, fällt deutlich zugunsten von Dolutegravir aus und erreicht in der Meta-Analyse auch statistische Signifikanz. Damit wird ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen begründet, da die Ereignisse, die unter der Kategorie „unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen“ zusammengefasst werden, Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads umfassen (auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden hinzu gezählt). Da Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben schwerere Ereignisse waren, als die generellen unerwünschten Ereignisse (siehe zuvor), handelt es sich hierbei um die Kategorie von schweren Komplikationen oder Nebenwirkungen, die unter Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz deutlich seltener aufgetreten sind. Diese große nachhaltige Verbesserung führt zu einer langfristigen Freiheit bzw. weitgehenden Vermeidung von Ereignissen, die zum Studienabbruch führten. Damit ist dieser Effekt ein entscheidender Aspekt der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dolutegravir, der über die gesamte Studiendauer anhält. Ein Beleg liegt vor, da sich dieser erhebliche Zusatznutzen aus zwei statistisch signifikanten Einzelstudien bzw. einer statistisch signifikanten Meta-Analyse dieser zwei Einzelstudien ergibt.

Hautausschlag

Hautausschläge wurden unter Dolutegravir in beiden Einzelstudien und in der Meta-Analyse deutlich seltener und statistisch signifikant beobachtet als unter Efavirenz. Da es sich damit um eine der Größe des Effektes nach bedeutsame Vermeidung nicht-schwerwiegender Komplikationen bzw. Nebenwirkungen handelt, liegt eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Bei zwei Einzelstudien bzw. einer Meta-Analyse dieser zwei Einzelstudien ist dies ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Hepatobiliäre Störungen

Hepatobiliäre Störungen wurden unter Dolutegravir in beiden Einzelstudien und in der Meta-Analyse statistisch signifikant seltener beobachtet als unter Efavirenz. Da es sich damit um eine der Größe des Effektes nach relevante Vermeidung nicht-schwerwiegender Komplikationen bzw. Nebenwirkungen handelt, liegt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Bei zwei Einzelstudien bzw. einer Meta-Analyse dieser zwei Einzelstudien rechtfertigt dies einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

ZNS Störungen

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit von ZNS Störungen fällt sehr deutlich zugunsten von Dolutegravir aus und erreicht statistische Signifikanz in beiden Einzelstudien und in der Meta-Analyse. Durch einen signifikanten Interaktionstest bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ ergibt sich jedoch ein in der Meta-Analyse statistisch signifikantes Ergebnis nur noch im Stratum der männlichen Patienten. Damit wird ein Beleg eines erheblichen Zusatznutzens begründet, da die Ereignisse, die unter der Kategorie „ZNS Störungen“ zusammengefasst werden, unterschiedliche Schweregrade umfassen. Da also für männliche Patienten eine langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung von unerwünschten ZNS Ereignissen unter Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz gezeigt werden kann, handelt es sich um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit um einen erheblichen Zusatznutzen. Ein Beleg liegt vor, da sich dieser erhebliche Zusatznutzen aus zwei statistisch signifikanten Einzelstudien bzw. einer statistisch signifikanten Meta-Analyse dieser zwei Einzelstudien ergibt. Dennoch ist hier anzumerken, dass der geschlechtsspezifische Unterschied biologisch nicht plausibel ist.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen weiteren Zusatznutzen oder Zusatzschaden.

Zusammenfassung für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten:

Damit ergibt sich in der **Gesamtschau für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.**

Tabelle 4-401: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern

ING111762 (SAILING)	Vorbehandelte Patienten ohne INI- Resistenzen Ergebnisse zu/bis Woche 48 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Viruslast < 50 Kopien/ml	1,39 [1,01-1,90], p=0,041	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	0,23 [0,08-0,69], p=0,009	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	0,33 [0,11-1,04], p=0,059	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges' g)	0,09 [-0,08-0,25], p=0,299	kein Zusatznutzen
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges' g)	0,18 [0,01-0,34], p=0,034	kein Zusatznutzen
Mortalität	0,14 [0,01-2,81], p=0,201	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse	0,97 [0,68-1,38], p=0,851	kein Zusatznutzen/-schaden
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,80 [0,50-1,29], p=0,365	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,54 [0,21-1,36], p=0,190	kein Zusatznutzen/-schaden
Gastrointestinale Störungen	1,15 [0,85-1,57], p=0,359	kein Zusatznutzen/-schaden
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	keine Ereignisse berichtet	kein Zusatznutzen/-schaden
Hautausschlag	0,84 [0,46-1,53], p=0,575	kein Zusatznutzen/-schaden
Hepatobiliäre Störungen	1,79 [0,84-3,83], p=0,131	kein Zusatznutzen/-schaden
Renale Störungen	0,62 [0,28-1,39], p=0,249	kein Zusatznutzen/-schaden
Torsade de Pointes	0,34 [0,04-3,25], p=0,346	kein Zusatznutzen/-schaden
ZNS Störungen ≤ 50 Jahre > 50 Jahre Weiße Nicht-Weiße	0,78 [0,53-1,14], p=0,202 0,98 [0,63-1,52], p=0,915 0,38 [0,17-0,85], p=0,019 1,18 [0,68-2,05], p=0,560 0,53 [0,30-0,91], p=0,022	kein Zusatznutzen/-schaden Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen/-schaden Hinweis auf geringen Zusatznutzen

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

Psychiatrische Störungen	1,27 [0,82-1,97], p=0,292	kein Zusatznutzen/-schaden
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0,67 [0,45-0,995], p=0,047	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Störungen	0,62 [0,25-1,50], p=0,287	kein Zusatznutzen/-schaden
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,32 [0,65-2,70], p=0,446	kein Zusatznutzen/-schaden
Neoplasmen	1,09 [0,53-2,22], p=0,820	kein Zusatznutzen/-schaden

Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

Wie bereits in 4.3.1.3.73 ausgeführt, wird das **Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern** jeweils auf der Grundlage der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten eingeschätzt, die die verfügbare Evidenz für die jeweils längste Behandlungsdauer berücksichtigt. Diese maximal bisher vollständig abgeschlossene und berichtete Behandlungsdauer und damit die komplette vorliegende Evidenz zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung beträgt für vorbehandelte Patienten 48 Wochen.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen **für vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern** belegen, bezüglich der in Tabelle 4-401 gegebenen Einschätzung über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des durch sie begründeten Zusatznutzens kommentiert.

Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48

Deutlich und statistisch signifikant mehr Patienten erreichten unter Dolutegravir zu Woche 48 eine Absenkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Viruslast ist ein anerkannter valider Surrogatparameter zu Prädiktion von AIDS-definierenden Ereignissen oder dem Tod und als solcher patientenrelevant. Da es sich um eine statistische signifikante Erhöhung des Anteils der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml handelt, entspricht das Ausmaß dieser Erhöhung einer bisher nicht erreichten deutlichen therapeutischen Verbesserung. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Studie ist damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegeben.

Resistenzen gegenüber Integrasehemmern

Resistenzen gegenüber Integrasehemmern wurden unter Dolutegravir in der Studie deutlich seltener beobachtet als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Resistenzen sind für vorbehandelte HIV-Patienten extrem relevant, da dadurch Therapieumstellungen notwendig werden. Für die anschließend auf der Basis der Vortherapie und Begleiterkrankungen neu definierte antiretrovirale Kombinationstherapie, stehen durch Resistenzen zunehmend weniger voll wirksame medikamentöse Optionen zur Verfügung. Damit wächst mit jeder Therapieumstellung auch das Risiko auf nicht voll wirksame Therapie-Kombinationen und damit ggf. längere virämische Phasen und damit wiederum auch auf das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse oder gar des Todes. Da es sich um eine der Größe des Effektes nach weitgehende Vermeidung bzw. langfristige Freiheit von solchen Resistenzentwicklungen und damit schwerwiegenden Folgekomplikationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, liegt eine nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens (von erheblichem Ausmaß) vor, die bei einer statistisch signifikanten Studie einen Hinweis rechtfertigt.

ZNS Störungen

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit von ZNS Störungen fällt zugunsten von Dolutegravir aus, erreicht aber in der vorliegenden Studie keine statistische Signifikanz für die Gesamtpopulation. Nach statistisch signifikanten Interaktionstests bezüglich der Merkmale „Alter“ und „Ethnizität“, ergeben sich jedoch statistisch signifikante Ergebnisse nur noch im Stratum der Patienten, die älter als 50 Jahre sind, sowie im Stratum der „nicht-weißen“ Patienten. Die Kategorie „ZNS Störungen“ umfasst Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade, d.h. nicht nur nicht schwere Ereignisse.

Da also für ältere Patienten (> 50 Jahre) eine Abschwächung bzw. relevante Vermeidung von ZNS Ereignissen unter Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden kann, handelt es sich um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit um einen beträchtlichen Zusatznutzen für ältere Patienten. Ein Hinweis liegt vor, da sich dieser beträchtliche Zusatznutzen aus einer statistisch signifikanten Studie ergibt.

Für „nicht-weiße“ Patienten konnte eine Verringerung von ZNS Ereignissen unter Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Dies ist eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen für „nicht-weiße“ Patienten. Ein Hinweis liegt vor, da sich dieser geringer Zusatznutzen aus einer statistisch signifikanten Studie ergibt.

Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes

Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes wurden unter Dolutegravir in beiden Einzelstudien und in der Meta-Analyse statistisch signifikant seltener beobachtet als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da es sich damit um eine der Größe des Effektes nach relevante Vermeidung nicht-schwerwiegender Komplikationen bzw. Nebenwirkungen handelt, liegt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens (von geringem Ausmaß) vor, die bei einer Studie einen Hinweis rechtfertigt.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen weiteren Zusatznutzen oder Zusatzschaden.

Zusammenfassung für vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmer:

Damit ergibt sich in der Gesamtschau für vorbehandelte **erwachsene Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

Im Folgenden werden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für **erwachsene vorbehandelte Patienten mit Resistenzen gegenüber Intergrasehemmern** begründet und kommentiert.

Dolutegravir hat explizit die Zulassung zur Behandlung von vorbehandelten Patienten die bereits eine Resistenz gegenüber Integrase-Inhibitoren entwickelt haben, erhalten. Der Zusatznutzen für diese spezifische Teilpopulation der Population der vorbehandelten Patienten, nämlich derjenigen, die ganz speziell eine Resistenz gegenüber einem Integrase-Inhibitor entwickelt haben, muss separat begründet werden, da für diese Patienten eine abweichende Dosierungs-Empfehlung in der Zulassung ausgesprochen wird (zweimal täglich 50 mg Dolutegravir).

Prinzipiell besteht für diese Teilpopulation bezüglich ihrer Charakteristika und bezüglich der generellen Entscheidungsfindung bei der Festlegung einer antiretroviralen Folgetherapie kein Unterschied gegenüber den Patienten, die eine solche Resistenzbildung gegenüber Integrase-Inhibitoren nicht ausgebildet haben: für alle vorbehandelten Patienten besteht die Schwierigkeit darin, eine effektive Folgetherapie zu identifizieren, die individuell die bestmöglichen Behandlungschancen für den Patienten bietet – und zwar unter Beachtung von Vortherapien, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen sowie der Verträglichkeit der Medikamente und Adhärenzüberlegungen. Diesen Standpunkt hat offenbar auch der G-BA eingenommen, in dem er bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinsichtlich des Vorliegens bestimmter Resistenzen unterschieden, sondern allgemein eine individuelle antiretrovirale Therapie als Folgetherapie für vorbehandelte Patienten festgelegt hat.

Es ist jedoch naheliegend, dass für eine Folgetherapie mit Dolutegravir, als einem neuen Vertreter der Klasse der Integrase-Inhibitoren, zunächst geprüft werden musste, ob damit für Patienten, bei denen eine Resistenz gegen Vertreter dieser Klasse vorliegt, effektive Therapieregimes kombinierbar sind. Dies hat ViiV Healthcare in seinem Entwicklungsprogramm unternommen und basierend auf den vorgelegten Studien die Zulassung für die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten mit Integrasehemmer-Resistenzen erhalten, wenn eine Verdoppelung der Dolutegravir-Tagesdosis (auf zweimal 50 mg) vorgenommen wird.

Für diese Teilpopulation der erwachsenen vorbehandelten Patienten mit vorliegenden Resistenzen gegenüber Integrasehemmern liegen jedoch keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit dieser Dosierung und unter Einschluss dieser Patienten vor. Es liegen zwei einarmige Studien in diesem Teilkollektiv vor, die jeweils über bisher 48 Wochen Behandlungsdauer Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei dieser Dolutegravir-Dosierung erlauben. Der Zweck dieser beiden einarmigen Studien besteht darin, den Behandlungserfolg sowie die Nebenwirkungsraten der Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bei zweimal täglicher Gabe von 50 mg Dolutegravir über mindestens 48 Wochen Behandlung zu untersuchen und zu beschreiben. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse dieser beiden nicht-randomisierten Studien (VIKING-PILOT und VIKING-3) herangezogen. Diese beiden Studien sind im Detail im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ dargestellt.

Die Ergebnisse dieser beiden Studien mit jeweils 48 Wochen Therapiedauer werden hier primär dazu herangezogen, die Übertragbarkeit der Evidenz zum Zusatznutzen von der Population der erwachsenen vorbehandelten Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern auf diejenigen Patienten mit solchen Resistenzen zu begründen.

Mit den VIKING-Studien wurde noch einmal eine Hürde mehr genommen, da die Patienten durch die INI-Resistenz und noch weitere Resistenzen gegenüber mindestens einem Vertreter aus zwei anderen ART-Therapieklassen bereits einen Großteil ihrer Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft hatten. Wie eingangs erwähnt, bleibt die Herangehensweise zur Zusammenstellung eines neuen Therapieregimes die gleiche, eine effektive Folgetherapie zu finden, stellt sich jedoch bei den VIKING-Patienten deutlich schwieriger dar. Insgesamt sind somit die beiden Patientenkollektive, die der SAILING sowie die der VIKING Studien, vergleichbar, da es sich in beiden Fällen um vorbehandelte Patienten handelt. Die beiden VIKING-Studien sind damit zur Übertragbarkeit der Evidenz aus der SAILING-Studie gut geeignet.

Die Übertragbarkeit beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist ebenfalls gegeben. Zusätzlich ist für die Frage der „Verallgemeinerbarkeit“ dieser Studienergebnisse noch positiv zu betonen, dass sie mit VIKING-PILOT und VIKING-3 für zwei unabhängige Studien abgeleitet werden konnten und somit aus dem Vergleich der beiden Studien untereinander weitere Evidenz zur Verallgemeinerbarkeit gewonnen werden kann. Dies wird auch durch die Ergebnisse der ebenfalls vorgelegten Meta-Analysen der Endpunkte dieser beiden Studien untermauert.

Im Ergebnis dieser Übertragbarkeitsbetrachtung kann man konstatieren, dass insgesamt die Wirksamkeitseindpunkte und Sicherheits- bzw. Verträglichkeitseindpunkte als patientenrelevante Endpunkte nach 48 Wochen Behandlungsdauer sehr gut vergleichbare Ergebnisse in beiden Teilpopulationen (mit bzw. ohne INI-Resistenzen) zeigen. So sind die Anteile der Patienten, die nach 48 Wochen Behandlung eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml aufweisen zwischen den Teilpopulationen sehr gut vergleichbar: in SAILING (RCT bei vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen) betrug diese Rate 70,9%, in den beiden Studien der vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen 70,8% bzw. 63,4% (VIKING-PILOT bzw. VIKING-3). Dies ist ein ausgezeichnetes Ergebnis bezüglich der Wirksamkeit von Dolutegravir (Dosierung zweimal täglich 50 mg). Dies vor allem, wenn man berücksichtigt, dass es sehr schwierig ist, für die konkreten Patienten, die in die beiden VIKING-Studien eingeschlossen wurden (diese wiesen bei Studieneinschluss über eine INI-Resistenz hinaus noch jeweils weitere geno- bzw. phänotypische Resistenzen bezüglich mindestens eines Vertreters von zwei weiteren ART-Therapieklassen auf), eine effektive Folgetherapie zusammenzustellen.

Darüber hinaus zeigt die Vergleichbarkeit dieser - hier exemplarisch angeführten - Erfolgsraten bezüglich des virologischen Therapieerfolgs als dem primären Wirksamkeitsergebnis, dass die Übertragbarkeit der Evidenz aus der SAILING-Studie (RCT an vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenz) auf die Teilpopulation der Patienten aus den einarmigen VIKING-Studien (Patienten mit INI-Resistenzen) sehr gut untermauert wird. Somit sehen wir die Übertragbarkeit

der Nutzenaspekte von den erwachsenen Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern auf die Patiententeilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten, die solche Resistenzen aufweisen als sehr gut belegt an.

Mit den VIKING-Studien konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit INI-Resistenzen durch Dolutegravir eine neue Therapieoption hinzukommt. Dies stellt einen wichtigen Entwicklungsschritt dar. Die vorgelegten Daten über 48 Wochen Behandlungsdauer, mit erstmals bei dieser Population gezeigten Ergebnissen zur Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit, bedeuten, dass auch bei den Patienten, die virologisch ansprechen, eine weitere Krankheitsprogression verzögert werden kann.

Da die Übertragbarkeit der Evidenz zum Zusatznutzen für alle patientenrelevanten Endpunkte gilt, wird hier nicht noch einmal im Detail auf alle Endpunkte eingegangen (siehe dazu die Darstellungen und Erläuterungen zu den Zusatznutzen-Aspekten bei vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern).

Zusammenfassung für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern:

Damit ergibt sich in der Gesamtschau für die Teilpopulation der **vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Resistenzen gegenüber Integrasehemmern** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Aus der Gesamtschau der beiden Teilpopulationen der erwachsenen vorbehandelten Patienten (mit und ohne INI-Resistenzen) ergibt sich die folgende Zusammenfassung für die Gesamtpopulation der vorbehandelten Patienten.

Zusammenfassung für vorbehandelte erwachsene Patienten:

Aus der Zusammenfassung der Nutzenbelege der beiden Teilpopulationen vorbehandelter erwachsener Patienten, ergibt sich in der **Gesamtschau für die Gesamtpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4-402: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Erwachsene ohne vorliegende bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Erwachsene mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten INI-Resistenzen	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich vorgelegt.

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.

Nichtrandomisierte vergleichende Studien wurden nicht vorgelegt.

Für die Sub-Zielpopulation der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden bzw. historisch dokumentierten Resistenzen gegenüber Integrasehemmern liegen keine randomisierten klinischen Studien vor. Es werden aber die Ergebnisse zweier nicht-randomisierter (einarmiger) Studien im Abschnitt der „weiteren Untersuchungen“ dargestellt. Die Ergebnisse dieser beiden

unabhängigen einarmigen Studien dienen dazu, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der vorbehandelten Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern auf diejenigen mit Resistenzen zu rechtfertigen. Der Zweck der beiden einarmigen Studien besteht darin, den Behandlungserfolg sowie die Nebenwirkungsraten der Patienten mit Resistenzen zu untersuchen. Die resultierenden Schätzer stellen keine Effektschätzer im eigentlichen Sinne, d.h. zwischen zwei Therapien, dar. Vielmehr handelt es sich um deskriptive Schätzwerte, die als „historische Kontrollen“ die Basis zum Vergleich der Ergebnisse mit dem Kollektiv der Patienten ohne Resistenzen bilden. Zu diesem Zweck sind die Schätzwerte der einarmigen Studien auch nicht automatisch als hochverzerrt anzusehen.

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

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

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

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.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Virologisches Ansprechen (Absenken der Viruslast):

Der Endpunkt zum virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 Kopien/ml) gilt im vorliegenden Anwendungsgebiet als anerkannter Surrogatparameter für die AIDS-definierende Ereignisse/Tod (⁵ IQWiG 2012).

Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt das virologische Ansprechen (gemessen am Absinken der Viruslast) als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen der antiretroviralen Substanz Rilpivirin sowie der fixen Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil anerkannt (² G-BA 2012, ³ G-BA 2012).

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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).

RCT:

Studie ING112276 (SPRING-1):

Quellen:

Publikationen: ³² Rockstroh 2010, ³³ Stellbrink 2013, ³⁴ van Lunzen 2012

Studienberichte (Woche 48 und 96): ³⁰ ViiV Healthcare 2011, ³¹ ViiV Healthcare 2012

Studienregistereinträge: ¹³ ClinicalTrials.gov 2009, ¹⁴ GlaxoSmithKline 2009, ¹⁵ EU Clinical Trials Register 2009, ¹⁶ WHO 2009, ¹⁷ WHO 2009, ¹⁸ Pharmnet.bund 2009

Post-hoc Subgruppenanalysen: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

Studie ING114467 (SINGLE):

Quellen:

Publikationen: ³⁷ Walmsley 2012, ³⁸ Walmsley 2013, ³⁹ Eron 2012

Studienberichte (Woche 48 und 96): ³⁵ ViiV Healthcare 2012, ³⁶ ViiV Healthcare 2013

Studienregistereinträge: ¹⁹ ClinicalTrials.gov 2010, ²⁰ GlaxoSmithKline 2010, ²¹ EU Clinical Trials Register 2010, ²² WHO 2010, ²³ WHO 2010, ²⁴ Pharmnet.bund 2010

Post-hoc Subgruppenanalysen: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

Studie ING111762 (SAILING):

Quellen:

Publikation: ⁴¹ Cahn 2013

Studienbericht (Woche 48): ⁴⁰ ViiV Healthcare 2013

Studienregistereinträge: ²⁵ ClinicalTrials.gov 2010, ²⁶ GlaxoSmithKline 2010, ²⁷ EU Clinical Trials Register 2010, ²⁸ WHO 2010, ²⁹ WHO 2010

Post-hoc Subgruppenanalysen: ⁴² ViiV Healthcare 2013, ⁴³ ViiV Healthcare 2013, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2013

Studie ING113086 (SPRING-2) [Ergebnisdarstellung in Anhang 4-H]:

Quellen:

Publikationen: ⁶⁰ Raffi 2013, ⁶¹ Raffi 2013

Studienberichte (Woche 48 und 96): ⁶² ViiV Healthcare 2012, ⁶³ ViiV Healthcare 2013

Studienregistereinträge: ⁶⁴ ClinicalTrials.gov 2010, ⁶⁵ GlaxoSmithKline 2010, ⁶⁶ EU Clinical Trials Register 2010, ⁶⁷ WHO 2010, ⁶⁸ WHO 2010, ⁶⁹ Pharmnet.bund 2009

Studie ING114915 (FLAMINGO) [Ergebnisdarstellung in Anhang 4-H]:

Quellen:

Studienbericht (Woche 48): ⁷⁰ ViiV Healthcare 2013

Studienregistereinträge: ⁷¹ ClinicalTrials.gov 2011, ⁷² GlaxoSmithKline 2011

Weitere Untersuchungen:

Studie ING112574 (VIKING-PILOT):

Quellen:

Publikation: ⁵⁷ Eron 2013

Studienbericht (Woche 48): ⁵⁶ ViiV Healthcare 2012

Studienregistereinträge: ⁴⁶ ClinicalTrials.gov 2009, ⁴⁷ GlaxoSmithKline 2009, ⁴⁸ EU Clinical Trials Register 2009, ⁴⁹ WHO 2009, ⁵⁰ WHO 2009

Studie ING112961 (VIKING-3):

Quellen:

Publikation: ⁵⁹ Nichols 2012

Studienbericht (Woche 48): ⁵⁸ ViiV Healthcare 2013

Studienregistereinträge: ⁵¹ ClinicalTrials.gov 2011, ⁵² GlaxoSmithKline 2011, ⁵³ EU Clinical Trials Register 2011, ⁵⁴ WHO 2011, ⁵⁵ WHO 2011

4.7 Referenzliste

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

1. European Medicines Agency EMA. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. EMEA/CPMP/EWP/633/02. 2008.
2. 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 - Rilpivirin vom 5. Juli 2012. 2012.
3. 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 - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012. 2012.
4. Deutsche AIDS-Gesellschaft DAIG. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04_2012.2 vom 22.2.2012. 2012.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Rilpivirin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A12-04. Version 1.0. Stand 12.04.2012. 2012.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin vom 5. Juli 2012 (Stand: 25. Oktober 2012). 2012.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-072 vom 30. September 2013. 2013.
8. A. Mielck, Vogelmann M., Schweikert B., Leidl R. [Health status of adults in Germany: results from a representative survey using the EuroQol 5D (EQ-5D)]. Gesundheitswesen. 2010;72(8-9):476-86. Epub 2009/10/06. Gesundheitszustand bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse einer repräsentativen Befragung mit dem EuroQol 5D (EQ-5D).
9. A. C. Justice, Holmes W., Gifford A. L., Rabeneck L., Zackin R., Sinclair G., Weissman S., Neidig J., Marcus C., Chesney M., Cohn S. E., Wu A. W., Adult Aids Clinical Trials Unit Outcomes Committee. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. Journal of clinical epidemiology. 2001;54 Suppl 1:S77-90. Epub 2001/12/26.
10. L. G. Marc, Wang M. M., Testa M. A. Psychometric evaluation of the HIV symptom distress scale. AIDS care. 2012;24(11):1432-41. Epub 2012/03/14.
11. J. P. Higgins, Thompson S. G., Deeks J. J., Altman D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. Bmj. 2003;327(7414):557-60. Epub 2003/09/06.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013. 2013.
13. ClinicalTrials.gov. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects. [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015>.
14. GlaxoSmithKline. A Phase IIb study to select a once daily dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112276#ps>.
15. EU Clinical Trials Register. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2009-010269-21 [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21.
16. WHO. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects. NCT00951015 [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00951015>.
17. WHO. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. EUCTR2009-010269-21 [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010269-21-DE>.
18. Pharmnet.bund. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2009-010269-21 - 4035186 [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Suche nach gsk1349572].
19. ClinicalTrials.gov. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015>.
20. GlaxoSmithKline. A Randomized, Double-Blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 Plus Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Therapy Administered Once Daily Compared to Atripla over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects. [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114467#ps>.
21. EU Clinical Trials Register. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. 2010-020983-39 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39.
22. WHO. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). NCT01263015 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01263015>.
23. WHO. 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 World Health Organization have not previously received treatment. EUCTR2010-020983-39 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-NL>.
24. Pharmnet.bund. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. 2010-020983-39 - 4036826 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Suche nach gsk1349572].
 25. ClinicalTrials.gov. A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults. [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516>.
 26. GlaxoSmithKline. A Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigator-selected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral-Experienced Adults. [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111762#ps>.
 27. EU Clinical Trials Register. A Phase III Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigator-selected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral Therapy-Experienced Adults. 2009-018001-51 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51.
 28. WHO. A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults. NCT01231516 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01231516>.
 29. WHO. Study to test a new drug GSK1349572 versus Raltegravir for HIV patients World Health Organization have not previously taken an Integrase inhibitor but have taken other Antiretroviral drugs. EUCTR2009-018001-51 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018001-51-ES>.
 30. ViiV Healthcare. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects (ING112276 clinical study report week 48). 2011.
 31. ViiV Healthcare. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects (ING112276 clinical study report week 96). 2012.
 32. J. Rockstroh, Felizarta F., Maggiolo F., Pulido F., Stellbrink H. J., Tsybakova O., Yeni P., Almond S., Brothers C., Song I., Min S. Once-daily S/GSK1349572 combination therapy in antiretroviral-naive adults: Rapid and potent 24- week antiviral responses in SPRING-1 (ING112276). Journal of the International AIDS Society. 2010;13.

33. H. J. Stellbrink, Reynes J., Lazzarin A., Voronin E., Pulido F., Felizarta F., Almond S., St Clair M., Flack N., Min S., Team Spring-. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS (London, England)*. 2013;27(11):1771-8.
34. J. van Lunzen, Maggiolo F., Arribas J. R., Rakhmanova A., Yeni P., Young B., Rockstroh J. K., Almond S., Song I., Brothers C., Min S. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(2):111-8.
35. ViiV Healthcare. A Phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects (ING114467 clinical study report week 48). 2012.
36. ViiV Healthcare. A Phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects (ING114467 clinical study report week 96). 2013.
37. S. Walmsley, Antela A., Clumeck N., Duiculescu D., A. Eberhard, Gutiérrez F., Hocqueloux L., Maggiolo F., Sandkovsky U., Granier C., Wynne B., Pappa K. Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) + Abacavir/Lamivudine Once Daily Statistically Superior to Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz: 48-Week Results - SINGLE (ING114467). Abstract H-556b. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy San Francisco. 2012.
38. S. L. Walmsley, Antela A., Clumeck N., Duiculescu D., Eberhard A., Gutierrez F., Hocqueloux L., Maggiolo F., Sandkovsky U., Granier C., Pappa K., Wynne B., Min S., Nichols G., Investigators Single. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*. 2013;369(19):1807-18. Epub 2013/11/08.
39. J. Eron, Jr., Rockstroh J., Pozniak A., Elliott J., Small C., Johnson M., Brennan C., Pappa K., Cuffe R. Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment-naive HIV-infected individuals. *Journal of the International AIDS Society*. 2012;15:121.
40. ViiV Healthcare. A Phase III Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigatorselected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral Therapy-Experienced Adults (ING111762 clinical study report week 48). 2013.
41. P. Cahn, Pozniak A. L., Mingrone H., Shuldyakov A., Brites C., Andrade-Villanueva J. F., Richmond G., Buendia C. B., Fourie J., Ramgopal M., Hagins D., Felizarta F., Madruga J., Reuter T., Newman T., Small C. B., Lombaard J., Grinsztejn B., Dorey D., Underwood M., Griffith S., Min S., extended Sailing Study Team. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013;382(9893):700-8.
42. ViiV Healthcare. Post-Hoc Subgroup Analyses ING112276 (SPRING-1 Study). 2013.
43. ViiV Healthcare. Post-Hoc Subgroup Analyses ING114467 (SINGLE Study). 2013.

44. ViiV Healthcare. Post-Hoc Subgroup Analyses ING111762 (SAILING Study). 2013.
45. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration FDA. Guidance for Industry E14 - Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.
46. ClinicalTrials.gov. A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir. [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859>.
47. GlaxoSmithKline. A pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance. [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112961#ps>.
48. EU Clinical Trials Register. A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance. 2009-010270-37 [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37.
49. WHO. A Clinical Research Study for Assessing the Effectiveness of the New Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Prior Antiretroviral Treatment and Resistance to Raltegravir. NCT00950859 [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00950859>.
50. WHO. A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance - VIKING. EUCTR2009-010270-37 [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010270-37-ES>.
51. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen. [eingesehen am 27.11.2013]. 2011. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041>.
52. GlaxoSmithKline. A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1 infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen. [eingesehen am 27.11.2013]. 2011. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112574#ps>.
53. EU Clinical Trials Register. A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen. 2009-017951-87 [eingesehen am 27.11.2013]. 2011. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87.
54. WHO. A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen. NCT01328041 [eingesehen am 27.11.2013]. 2011. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01328041>.
55. WHO. Study to test a new drug dolutegravir for HIV patients with raltegravir or elvitegravir failure. EUCTR2009-017951-87 [eingesehen am 27.11.2013]. 2011. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017951-87-PT>.
56. ViiV Healthcare. A phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance (ING112961 clinical study report cohort II week 48). 2012.

57. J. J. Eron, Clotet B., Durant J., Katlama C., Kumar P., Lazzarin A., et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. 2013. p. 740-8.
58. ViiV Healthcare. A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1 infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen (ING112574 clinical study report week 48). 2013.
59. G. Nichols, Mills A., Grossberg R., Lazzarin A., Maggiolo F., Molina J., Pialoux G., Wright D., Ait-Khaled M., Huang J., Vavro C., Wynne B., Yeo J. Antiviral activity of dolutegravir in subjects with failure on an integrase inhibitor-based regimen: Week 24 phase 3 results from VIKING-3. *Journal of the International AIDS Society*. 2012;15:8.
60. F. Raffi, Rachlis A., Stellbrink H. J., Hardy W. D., Torti C., Orkin C., Bloch M., Podzamczar D., Pokrovsky V., Pulido F., Almond S., Margolis D., Brennan C., Min S., Group Spring- Study. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013;381(9868):735-43. Epub 2013/01/12.
61. F. Raffi, Jaeger H., Quiros-Roldan E., Albrecht H., Belonosova E., Gatell J. M., Baril J. G., Domingo P., Brennan C., Almond S., Min S., extended Spring-Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-35. Epub 2013/10/01.
62. ViiV Healthcare. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50mg once daily to raltegravir 400mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects (ING113086 clinical study report week 48). 2012.
63. ViiV Healthcare. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50mg once daily to raltegravir 400mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects (ING113086 clinical study report week 96). 2013.
64. ClinicalTrials.gov. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824>.
65. GlaxoSmithKline. A randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50mg once daily to raltegravir 400mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113086#ps>.
66. EU Clinical Trials Register. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. 2009-017950-11 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11.
67. WHO. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. NCT01227824 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01227824>.

68. WHO. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. EUCTR2009-017950-11 [eingesehen am 27.11.2013]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017950-11-ES>.
69. Pharmnet.bund. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2009-017950-11 - 4036585 [eingesehen am 27.11.2013]. 2009. verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Suche nach gsk1349572].
70. ViiV Healthcare. A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects (ING114915 clinical study report week 48). 2013.
71. ClinicalTrials.gov. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naïve Subjects. [eingesehen am 27.11.2013]. 2011. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929>.
72. GlaxoSmithKline. A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects. [eingesehen am 27.11.2013]. 2011. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114915#ps>.

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	EMBASE Alert EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.12.2013	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 2008 (EMBASE Alert) bzw. 1974 (EMBASE)	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	23961448
2	CT HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION OR CT D HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS	128652
3	CT D ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME	126317
4	HIV OR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS OR ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME OR AIDS	421928
5	2 OR 3 OR 4	421928
6	CT=DOLUTEGRAVIR?	213
7	DOLUTEGRAVIR?	198
8	##GSK1349572# OR ##GSK 1349572#	101
9	TIVICAY OR DTG	1069
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	1280
11	5 AND 10	251
12	check duplicates: unique in s=11	238

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.12.2013	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1960	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	23314482
2	CT D HIV INFECTION# OR CT D HIV	247589
3	CT D ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME	71764
4	HIV OR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS OR ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME OR AIDS	338527
5	2 OR 3 OR 4	348206
6	TE=DOLUTEGRAVIR?	43
7	DOLUTEGRAVIR?	93
8	##GSK1349572# OR ##GSK 1349572#	39
9	TIVICAY OR DTG	865
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	941
11	5 AND 10	109
12	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3834622
13	11 NOT 12	107

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04.12.2013	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1993	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	713714
2	CT D HIV INFECTION# OR CT D HIV	6401
3	CT D ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME	1053
4	HIV OR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS OR ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME OR AIDS	10261
5	2 OR 3 OR 4	10306
6	CT=DOLUTEGRAVIR?	0
7	DOLUTEGRAVIR?	8
8	##GSK1349572# OR ##GSK 1349572#	7
9	TIVICAY OR DTG	9
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	20
11	5 AND 10	13

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich vorgelegt wurde.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt wurden.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach weiteren Untersuchungen ist in obiger Suche nach RCT (siehe Anhang 4-A1) enthalten.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.11.2013
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg [intervention] AND (dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg) [intervention]
Treffer	38 (advanced search)

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	27.11.2013
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR "s-gsk1349572" OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg
Treffer	81 Treffer für 56 Studien (basic search)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	27.11.2013
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR tivicay OR dtg
Treffer	11

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	27.11.2013
Suchstrategie	dolutegravir? [Textfelder] ODER ?gsk1349572? [Textfelder] ODER tivicay [Textfelder] ODER dtg [Textfelder]
Treffer	3

Studienregister	Studienregister von GlaxoSmithKline
Internetadresse	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/
Datum der Suche	27.11.2013
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR GSK1349572/abacavir/lamivudine
Treffer	43

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich vorgelegt wurde.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt wurden.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach weiteren Untersuchungen ist in obiger Suche nach RCT (siehe Anhang 4-A1) enthalten.

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

Alle im Volltext gesichteten Dokumente wurden eingeschlossen.

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	B. K. Abraham, Gulick R. Next-generation oral preexposure prophylaxis: Beyond tenofovir. <i>Current Opinion in HIV and AIDS</i> . 2012;7(6):600-6.	A5
2	B. Clotet, Katlama C., Lalezari J., Young B., Huang J., Underwood M. R., Ait-Khaled M., Nichols W. G. HIV integrase resistance profiles and S/G SK1349572 baseline phenotypic susceptibility for individuals experiencing virological failure on raltegravir and enrolling in the VIKING phase iib pilot study (ING112961). <i>Antiviral Therapy</i> . 2010;15(3):61.	A2
3	J. Eron, Livrozet J. M., Morlat P., Lazzarin A., Katlama C., Hawkins T., Fujiwara T., Cuffe R., Vavro C., Santiago J., Ait-Khaled M., Min S., Yeo J. M. Activity of the integrase inhibitor S/GSK1349572 in subjects with HIV exhibiting raltegravir resistance: Week 24 results of the VIKING study (ING112961). <i>Journal of the International AIDS Society</i> . 2010;13.	A2

4	C. Garrido, Zahonero N., Lapaz M., Soriano V., De Mendoza C. Resistance-associated mutations to the new integrase inhibitor S/GSK1349572 in patients with non-B subtypes and prior raltegravir exposure. <i>Antiviral Therapy</i> . 2010;15(3):59.	A2
5	K. E. Hightower, DeAnda F., Wang R., Vavro C. L., Underwood M. R. Combinations of primary and secondary integrase mutations in the VIKING Pilot Study: Effects on and rationale for dolutegravir dissociation. <i>Antiviral Therapy</i> . 2012;17:20.	A2
6	K. E. Hightower, Wang R., Underwood M. R., Hightower K. E., Wang R., Underwood M. R. S/GSK1349572 demonstrates significantly slower dissociation rates than raltegravir when comparing wild-type and raltegravir-resistant integrase protein. <i>Antiviral Therapy</i> . 2010;15(3):16.	A2
7	C. L. Vavro, Dudas K. C., Hasan S., Huang J. O., Yeo J. M., Underwood M. R. Dolutegravir treatment of HIV subjects with raltegravir resistance: Integrase resistance evolution in cohort II of the VIKING study. <i>Antiviral Therapy</i> . 2012;17:13.	A4
8	T. Yoshinaga, Kanamori-Koyama M., Seki T., Sato A., Fujiwara T. Strong inhibition of wild-type and integrase inhibitor (INI)-resistant HIV integrase (IN) strand transfer reaction by the novel INI S/GSK1349572. <i>Antiviral Therapy</i> . 2010;15(3):12.	A5

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

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1	ClinicalTrials.gov. Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults. [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110 .	A3, A6
2	ClinicalTrials.gov. A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859 .	A5
3	ClinicalTrials.gov. 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). [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402 .	A5
4	ClinicalTrials.gov. Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elivitegravir. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892 .	A6
5	ClinicalTrials.gov. A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naïve Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199 .	A5
6	ClinicalTrials.gov. A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041 .	A5
7	ClinicalTrials.gov. Safety of and Immune Response to GSK1349572 in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847 .	A5
8	ClinicalTrials.gov. Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822 .	A5

9	ClinicalTrials.gov. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929 .	A3
10	ClinicalTrials.gov. Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540 .	A3
11	ClinicalTrials.gov. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824 .	A3
12	ClinicalTrials.gov. Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518 .	A3
13	ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565 .	A1
14	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Relative Bioavailability Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513 .	A3
15	ClinicalTrials.gov. Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925 .	A3
16	ClinicalTrials.gov. Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238 .	A3
17	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531 .	A3
18	ClinicalTrials.gov. A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100 .	A3
19	ClinicalTrials.gov. Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542 .	A1

20	ClinicalTrials.gov. Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547 .	A3
21	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697). [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328 .	A3
22	ClinicalTrials.gov. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861 .	A3
23	ClinicalTrials.gov. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099 .	A3
24	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735 .	A3
25	ClinicalTrials.gov. Dolutegravir Expanded Access Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873 .	A5
26	ClinicalTrials.gov. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790 .	A4
27	ClinicalTrials.gov. Dolutegravir Renal Impairment Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716 .	A5
28	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Hepatic Impairment Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529 .	A5
29	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995 .	A1
30	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526 .	A3
31	ClinicalTrials.gov. A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993 .	A3
32	ClinicalTrials.gov. Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771 .	A1

33	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065 .	A3
34	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136 .	A3
35	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315 .	A1
36	EU Clinical Trials Register. A 48 week Ph/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age. 2010-020988-20 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20 .	A5
37	EU Clinical Trials Register. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2009-017950-11 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11 .	A3
38	EU Clinical Trials Register. A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects. 2011-003629-86 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86 .	A3
39	EU Clinical Trials Register. A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen. 2009-017951-87 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87 .	A5
40	EU Clinical Trials Register. A GSK1349572 Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance. 2011-001646-16 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16 .	A5

41	EU Clinical Trials Register. A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance. 2009-010270-37 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37 .	A5
42	EU Clinical Trials Register. MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY. 2013-000547-85 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85 .	A3
43	EU Clinical Trials Register. 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 HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve women. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34 .	A3
44	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, randomized, two period, one-way two sequence crossover study to evaluate the effect of darunavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING111405). [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111405#ps .	A2
45	GlaxoSmithKline. A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Parallel, Double-Blind, Dose Ranging, Placebo-Controlled Study to Compare Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 Monotherapy Versus Placebo Over 10 days in HIV-1 Infected Adults (ING111521). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111521#ps .	A3
46	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, randomized, four-period crossover study to evaluate the effects of Maalox® Advanced Maximum Strength and One A Day® Maximum on pharmacokinetics of GSK1349572 in healthy adult subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111602#ps .	A1
47	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, two period, single fixed-sequence crossover study to evaluate the effect of etravirine on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING111603). [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111603#ps .	A2

48	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open Label, Single Sequence, Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK1349572 and Tenofovir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING111604). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111604#ps .	A1
49	GlaxoSmithKline. An Open Label, Non-Randomized, Single dose, Mass Balance Study to Investigate the Recovery, Excretion, and Pharmacokinetics of 14C-GSK1349572 20 mg, Administered as a Single Oral Suspension Dose to Healthy Adult Subjects (ING111853). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111853#ps .	A1
50	GlaxoSmithKline. Phase I, Open Label, Randomized, Drug-Drug Interaction Study in Healthy Subjects to Investigate the Effects of Co-administered Atazanavir/Ritonavir (300mg/100mg) or Atazanavir 400mg Administered Once Daily on the Steady-State Plasma Pharmacokinetics of GSK1349572 30mg Administered Once Daily. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111854#ps .	A1
51	GlaxoSmithKline. A Double-Blind study to Evaluate the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinyl Estradiol when Co-administered with Dolutegravir in Healthy Adult Female Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111855#ps .	A1
52	GlaxoSmithKline. A Study to Evaluate the Effect of a Single 250 mg Oral Dose of GSK1349572 on Cardiac Conduction as Assessed by 12-lead Electrocardiogram Compared to Placebo and a Single Oral Dose of Moxifloxacin (ING111856). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111856#ps .	A3
53	GlaxoSmithKline. A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1 infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112574#ps .	A5
54	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, randomized, three period, one-way, two cohort, adaptive crossover study to evaluate the effect of darunavir/ritonavir plus etravirine and lopinavir/ritonavir plus etravirine on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING112934). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112934#ps .	A1, A3

55	GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a suprathreshold dose of GSK1349572 250 mg and a randomized, open-label study to evaluate the effects of omeprazole 40 mg daily and a high fat meal on the pharmacokinetics of GSK1349572 50 mg in healthy adult subjects (ING112941). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112941#ps .	A1, A2, A3
56	GlaxoSmithKline. A pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112961#ps .	A5
57	GlaxoSmithKline. Phase I, open label, two period, study to evaluate the effects of fosamprenavir/ritonavir on GSK1349572 pharmacokinetics and a phase I, randomized, three-way crossover study to evaluate the relative bioavailability of three tablet variants made using micronized, unmiconized and intermediate particle sizes of GSK1349572 in healthy adult subjects (ING113068). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113068#ps .	A1, A3
58	GlaxoSmithKline. A randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50mg once daily to raltegravir 400mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113086#ps .	A3
59	GlaxoSmithKline. An Open-Label, Single Sequence, Three-Period Drug Interaction Study of GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Adult Subjects (ING113096). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113096#ps .	A1
60	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open-Label, Parallel-Group, Two-Part, Adaptive Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1349572 in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects (ING113097). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113097#ps .	A1
61	GlaxoSmithKline. Phase I, open label, two arm, fixed sequence study to evaluate the effect of rifampin and rifabutin on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy male and female volunteers. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113099#ps .	A1
62	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Subjects with Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects (ING113125). [eingesehen am 29.11.2013]. 2011.	A1

	verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113125#ps .	
63	GlaxoSmithKline. Relative bioavailability study of three different tablet formulations of GSK1349572 50 mg and the Dose Proportionality of and Effect of Food on the Selected Formulation in healthy male and female volunteers (ING113674). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113674#ps .	A1
64	GlaxoSmithKline. A Phase 1, Open Label, Single Sequence, Three Period Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of GSK1349572 100mg versus 50mg and the Effect of Efavirenz 600mg Once Daily on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 50mg Once Daily in Healthy Adult Subjects (ING114005). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114005#ps .	A1
65	GlaxoSmithKline. Relative bioavailability study of a tablet formulation vs. pediatric granule formulation of Dolutegravir 50 mg and Effect of Different Types of Water plus Infant Formula on the Pediatric Granule Formulation in healthy male and female volunteers. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114556#ps .	A1
66	GlaxoSmithKline. An Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet (50mg/600mg/300mg dolutegravir/abacavir/lamivudine) Compared to One Dolutegravir 50mg Tablet and One EPZICOM [†] (600mg/300mg abacavir/lamivudine) Tablet Administered Concurrently and the Effect of Food on Bioavailability of the Combined Formulation in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114580#ps .	A1, A3
67	GlaxoSmithKline. A Randomized, Open-Label, Single-Dose, 3-Period, Crossover Evaluation of the Relative Bioavailability of Two Experimental Fixed-Dose Combination Tablet Formulations of Dolutegravir 50 mg/Abacavir 600 mg/Lamivudine 300 mg Compared to Co-administered Dolutegravir 50 mg and EPZICOM [™] (Abacavir 600 mg/Lamivudine 300 mg) Tablets in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114581#ps .	A1, A3
68	GlaxoSmithKline. A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114819#ps .	A1

69	GlaxoSmithKline. A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114915#ps .	A3
70	GlaxoSmithKline. A GSK1349572 Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114916#ps .	A5
71	GlaxoSmithKline. An Open-Label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115381#ps .	A1
72	GlaxoSmithKline. An Adaptive, Two part, Two period, Single Sequence, Drug Interaction Study between Dolutegravir 50 mg and Prednisone in Adult Healthy Volunteers . [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115696#ps .	A1
73	GlaxoSmithKline. A Phase 1, Open-Label, 2-Period Drug Interaction Study to Assess Steady State Plasma Methadone Enantiomer Pharmacokinetics Following Co-Administration of Methadone QD with Dolutegravir (GSK1349572) 50 mg twice daily in Opiate-Dependent, HIV Seronegative Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115698#ps .	A1
74	GlaxoSmithKline. A Single-arm Study of the Safety, Efficacy and Central Nervous System and Plasma PK of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) 50 mg Once Daily in Combination with the Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablet over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral Naive Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116070#ps .	A5
75	GlaxoSmithKline. PGx432 evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics: meta-analysis of Phase 1 studies ING111521, ING111603, ING111604, ING112934, ING113068, ING113096, ING114005, ING114819, ING113099. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116265#ps .	A5
76	GlaxoSmithKline. A Phase III Randomized, Double-blind Trial Investigating the Activity of Dolutegravir 50 mg BID vs Placebo over 7 Days in HIV-1-infected Subjects with RAL/ELV resistance, Followed by an Open-label Phase with an Optimized Background Regimen. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116529#ps .	A6

77	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open Label, Randomized, Four-Period Crossover Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate 1200 mg and Ferrous Fumarate 324 mg on Pharmacokinetics of Dolutegravir 50 mg in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116898#ps .	A1
78	GlaxoSmithKline. SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY/TOLERABILITY OF 3RD AGENT ANTIRETROVIRAL TREATMENTS IN ANTIRETROVIRAL-NAÏVE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 POSITIVE PATIENTS. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200116#ps .	A5
79	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open label, Randomized, Three period, Fixed Sequence Crossover study to Evaluate the Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (200901). [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200901#ps .	A1
80	GlaxoSmithKline. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 in Healthy Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200901#ps .	A1
81	GlaxoSmithKline. ING111322: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Repeat Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 Followed by A Single Dose, Randomized, 3-Period, Balanced, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Two Formulations and Food Effect on GSK1349572 in Healthy Male and Female Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/ING111322#ps .	A1, A3
82	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, randomized, two cohort, two period, oneway study to evaluate the effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING115697). [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115697#ps .	A1, A3
83	GlaxoSmithKline. 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 HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Women. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117172#ps .	A3

84	Pharmnet.bund. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2009-017950-11 - 4036585 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Suche nach gsk1349572].	A3
85	WHO. Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density. NCT01966822 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01966822 .	A5
86	WHO. 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). NCT01910402 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01910402 .	A5
87	WHO. STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY. EUCTR2013-000547-85 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-000547-85-ES .	A5
88	WHO. Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam. NCT01827540 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01827540 .	A1
89	WHO. A GSK1349572 Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance - Expanded Access Programme. EUCTR2011-001646-16 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001646-16-IT .	A5
90	WHO. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. NCT01622790 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01622790 .	A3
91	WHO. Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elivitegravir. NCT01568892 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01568892 .	A6

92	WHO. A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697). NCT01563328 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01563328 .	A3
93	WHO. Dolutegravir Expanded Access Study. NCT01536873 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01536873 .	A5
94	WHO. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol. NCT01498861 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01498861 .	A3
95	WHO. A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects. NCT01499199 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01499199 .	A3
96	WHO. Study to test a new drug dolutegravir vs. darunavir+ritonavir for HIV patients World Health Organization have never taken HIV medication. EUCTR2011-003629-86 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003629-86-ES .	A3
97	WHO. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects. NCT01467531 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01467531 .	A3
98	WHO. Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study. NCT01467518 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01467518 .	A3
99	WHO. GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects. NCT01459315 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01459315 .	A5
100	WHO. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. NCT01449929 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01449929 .	A3
101	WHO. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. NCT01425099 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01425099 .	A3

102	WHO. GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects. NCT01404806 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01404806 .	A5
103	WHO. Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. NCT01382238 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01382238 .	A1
104	WHO. Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets. NCT01366547 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01366547 .	A3
105	WHO. Dolutegravir Renal Impairment Study. NCT01353716 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01353716 .	A5
106	WHO. Study to test a new drug dolutegravir for HIV patients with raltegravir or elvitegravir failure. EUCTR2009-017951-87 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017951-87-PT .	A5
107	WHO. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. NCT01332565 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01332565 .	A5
108	WHO. A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen. NCT01328041 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01328041 .	A5
109	WHO. Safety of and Immune Response to GSK1349572 in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents. NCT01302847 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01302847 .	A1, A5
110	WHO. A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. NCT01283100 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01283100 .	A1
111	WHO. Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers. NCT01231542 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01231542 .	A1, A3
112	WHO. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. NCT01227824 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01227824 .	A3

113	WHO. GSK1349572 Hepatic Impairment Study. NCT01231529 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01231529 .	A5
114	WHO. A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects. NCT01214993 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01214993 .	A3
115	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. NCT01209065 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01209065 .	A3
116	WHO. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. EUCTR2009-017950-11 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017950-11-ES .	A3
117	WHO. GSK1349572 Relative Bioavailability Study. NCT01098513 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098513 .	A3
118	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. NCT01098526 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098526 .	A3
119	WHO. Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers. NCT01068925 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01068925 .	A1
120	WHO. Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572. NCT00996021 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00996021 .	A5
121	WHO. A Clinical Research Study for Assessing the Effectiveness of the New Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Prior Antiretroviral Treatment and Resistance to Raltegravir. NCT00950859 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00950859 .	A5
122	WHO. GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. NCT00942136 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00942136 .	A5

123	WHO. A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance - VIKING. EUCTR2009-010270-37 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010270-37-ES .	A5
124	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir. NCT00883935 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00883935 .	A3
125	WHO. GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir. NCT00867152 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00867152 .	A3
126	WHO. A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572. NCT00858455 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00858455 .	A3
127	WHO. GSK1349572 Mass Balance Study. NCT00828763 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00828763 .	A5
128	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine. NCT00774111 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00774111 .	A3
129	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. NCT00774735 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00774735 .	A3
130	WHO. GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir. NCT00726336 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00726336 .	A3
131	WHO. Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults. NCT00708110 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00708110 .	A3, A6
132	WHO. GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study. NCT00631592 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00631592 .	A3
133	WHO. GSK1349572 First Time in Human Study. NCT00555035 [eingesehen am 29.11.2013]. 2007. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00555035 .	A1
134	WHO. A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%. NCT00151541 [eingesehen am 29.11.2013]. 2005.	A2

verfügbar http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00151541 .	unter:
--	--------

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

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1	ClinicalTrials.gov. Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults. [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110 .	A1
2	ClinicalTrials.gov. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015 .	A1
3	ClinicalTrials.gov. 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). [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402 .	A1
4	ClinicalTrials.gov. Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892 .	A6
5	ClinicalTrials.gov. A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199 .	A1
6	ClinicalTrials.gov. Safety of and Immune Response to GSK1349572 in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847 .	A1

7	ClinicalTrials.gov. Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822 .	A1
8	ClinicalTrials.gov. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929 .	A1
9	ClinicalTrials.gov. Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540 .	A1, A3
10	ClinicalTrials.gov. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015 .	A1
11	ClinicalTrials.gov. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824 .	A1, A2
12	ClinicalTrials.gov. A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516 .	A1
13	ClinicalTrials.gov. Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518 .	A1, A2
14	ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565 .	A1
15	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Relative Bioavailability Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513 .	A1, A2
16	ClinicalTrials.gov. Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925 .	A1
17	ClinicalTrials.gov. Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238 .	A1, A2

18	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531 .	A1
19	ClinicalTrials.gov. A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100 .	A1
20	ClinicalTrials.gov. Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542 .	A1
21	ClinicalTrials.gov. Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547 .	A1
22	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697). [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328 .	A1, A2
23	ClinicalTrials.gov. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861 .	A1, A3
24	ClinicalTrials.gov. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099 .	A1, A3
25	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735 .	A1, A3
26	ClinicalTrials.gov. Dolutegravir Expanded Access Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873 .	A6
27	ClinicalTrials.gov. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790 .	A1
28	ClinicalTrials.gov. Dolutegravir Renal Impairment Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716 .	A1, A2
29	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Hepatic Impairment Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529 .	A1, A2

30	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995 .	A1
31	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526 .	A3
32	ClinicalTrials.gov. A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993 .	A1
33	ClinicalTrials.gov. Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771 .	A1
34	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065 .	A3
35	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136 .	A3
36	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315 .	A1
37	EU Clinical Trials Register. A 48 week Ph/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age. 2010-020988-20 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20 .	A1
38	EU Clinical Trials Register. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2009-017950-11 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11 .	A1

39	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2010-020983-39 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39 .	A1, A3
40	EU Clinical Trials Register. A Phase III Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigator-selected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral Therapy-Experienced Adults. 2009-018001-51 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51 .	A1
41	EU Clinical Trials Register. A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects. 2011-003629-86 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86 .	A1, A3
42	EU Clinical Trials Register. A GSK1349572 Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance. 2011-001646-16 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16 .	A6
43	EU Clinical Trials Register. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2009-010269-21 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21 .	A1
44	EU Clinical Trials Register. MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY. 2013-000547-85 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85 .	A1

45	EU Clinical Trials Register. 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 HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve women. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34 .	A1
46	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, randomized, two period, one-way two sequence crossover study to evaluate the effect of darunavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING111405). [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111405#ps .	A1
47	GlaxoSmithKline. A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Parallel, Double-Blind, Dose Ranging, Placebo-Controlled Study to Compare Antiviral Effect, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 Monotherapy Versus Placebo Over 10 days in HIV-1 Infected Adults (ING111521). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111521#ps .	A1, A3, A6
48	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, randomized, four-period crossover study to evaluate the effects of Maalox® Advanced Maximum Strength and One A Day® Maximum on pharmacokinetics of GSK1349572 in healthy adult subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111602#ps .	A1
49	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, two period, single fixed-sequence crossover study to evaluate the effect of etravirine on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING111603). [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111603#ps .	A1
50	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open Label, Single Sequence, Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK1349572 and Tenofovir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING111604). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111604#ps .	A1
51	GlaxoSmithKline. An Open Label, Non-Randomized, Single dose, Mass Balance Study to Investigate the Recovery, Excretion, and Pharmacokinetics of ¹⁴ C-GSK1349572 20 mg, Administered as a Single Oral Suspension Dose to Healthy Adult Subjects (ING111853). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111853#ps .	A1

52	GlaxoSmithKline. Phase I, Open Label, Randomized, Drug-Drug Interaction Study in Healthy Subjects to Investigate the Effects of Co-administered Atazanavir/Ritonavir (300mg/100mg) or Atazanavir 400mg Administered Once Daily on the Steady-State Plasma Pharmacokinetics of GSK1349572 30mg Administered Once Daily. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111854#ps .	A1
53	GlaxoSmithKline. A Double-Blind study to Evaluate the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinyl Estradiol when Co-administered with Dolutegravir in Healthy Adult Female Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111855#ps .	A1
54	GlaxoSmithKline. A Study to Evaluate the Effect of a Single 250 mg Oral Dose of GSK1349572 on Cardiac Conduction as Assessed by 12-lead Electrocardiogram Compared to Placebo and a Single Oral Dose of Moxifloxacin (ING111856). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111856#ps .	A1, A2
55	GlaxoSmithKline. A Phase IIb study to select a once daily dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112276#ps .	A1
56	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, randomized, three period, one-way, two cohort, adaptive crossover study to evaluate the effect of darunavir/ritonavir plus etravirine and lopinavir/ritonavir plus etravirine on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING112934). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112934#ps .	A1
57	GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a suprathreshold dose of GSK1349572 250 mg and a randomized, open-label study to evaluate the effects of omeprazole 40 mg daily and a high fat meal on the pharmacokinetics of GSK1349572 50 mg in healthy adult subjects (ING112941). [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112941#ps .	A1
58	GlaxoSmithKline. Phase I, open label, two period, study to evaluate the effects of fosamprenavir/ritonavir on GSK1349572 pharmacokinetics and a phase I, randomized, three-way crossover study to evaluate the relative bioavailability of three tablet variants made using micronized, unmiconized and intermediate particle sizes of GSK1349572 in healthy adult subjects (ING113068). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113068#ps .	A1

59	GlaxoSmithKline. A randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50mg once daily to raltegravir 400mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113086#ps .	A1, A2
60	GlaxoSmithKline. An Open-Label, Single Sequence, Three-Period Drug Interaction Study of GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Adult Subjects (ING113096). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113096#ps .	A1
61	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open-Label, Parallel-Group, Two-Part, Adaptive Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1349572 in Subjects with Hepatic Impairment and Healthy Matched Control Subjects (ING113097). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113097#ps .	A1
62	GlaxoSmithKline. Phase 1, open label, two arm, fixed sequence study to evaluate the effect of rifampin and rifabutin on GSK1349572 pharmacokinetics in healthy male and female volunteers. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113099#ps .	A1
63	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Subjects with Renal Impairment and Healthy Matched Control Subjects (ING113125). [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113125#ps .	A1
64	GlaxoSmithKline. Relative bioavailability study of three different tablet formulations of GSK1349572 50 mg and the Dose Proportionality of and Effect of Food on the Selected Formulation in healthy male and female volunteers (ING113674). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113674#ps .	A1
65	GlaxoSmithKline. A Phase 1, Open Label, Single Sequence, Three Period Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of GSK1349572 100mg versus 50mg and the Effect of Efavirenz 600mg Once Daily on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 50mg Once Daily in Healthy Adult Subjects (ING114005). [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114005#ps .	A1

66	GlaxoSmithKline. A Randomized, Double-Blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 Plus Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Therapy Administered Once Daily Compared to Atripla over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114467#ps .	A1
67	GlaxoSmithKline. Relative bioavailability study of a tablet formulation vs. pediatric granule formulation of Dolutegravir 50 mg and Effect of Different Types of Water plus Infant Formula on the Pediatric Granule Formulation in healthy male and female volunteers. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114556#ps .	A1
68	GlaxoSmithKline. An Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet (50mg/600mg/300mg dolutegravir/abacavir/lamivudine) Compared to One Dolutegravir 50mg Tablet and One EPZICOM† (600mg/300mg abacavir/lamivudine) Tablet Administered Concurrently and the Effect of Food on Bioavailability of the Combined Formulation in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114580#ps .	A1
69	GlaxoSmithKline. A Randomized, Open-Label, Single-Dose, 3-Period, Crossover Evaluation of the Relative Bioavailability of Two Experimental Fixed-Dose Combination Tablet Formulations of Dolutegravir 50 mg/Abacavir 600 mg/Lamivudine 300 mg Compared to Co-administered Dolutegravir 50 mg and EPZICOM™ (Abacavir 600 mg/Lamivudine 300 mg) Tablets in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114581#ps .	A1
70	GlaxoSmithKline. A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114819#ps .	A1
71	GlaxoSmithKline. A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114915#ps .	A1
72	GlaxoSmithKline. A GSK1349572 Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114916#ps .	A6

73	GlaxoSmithKline. An Open-Label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115381#ps .	A1
74	GlaxoSmithKline. An Adaptive, Two part, Two period, Single Sequence, Drug Interaction Study between Dolutegravir 50 mg and Prednisone in Adult Healthy Volunteers . [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115696#ps .	A1
75	GlaxoSmithKline. A Phase 1, Open-Label, 2-Period Drug Interaction Study to Assess Steady State Plasma Methadone Enantiomer Pharmacokinetics Following Co-Administration of Methadone QD with Dolutegravir (GSK1349572) 50 mg twice daily in Opiate-Dependent, HIV Seronegative Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115698#ps .	A1
76	GlaxoSmithKline. A Single-arm Study of the Safety, Efficacy and Central Nervous System and Plasma PK of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) 50 mg Once Daily in Combination with the Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablet over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral Naive Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116070#ps .	A1
77	GlaxoSmithKline. PGx432 evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics: meta-analysis of Phase 1 studies ING111521, ING111603, ING111604, ING112934, ING113068, ING113096, ING114005, ING114819, ING113099. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116265#ps .	A1, A4, A5
78	GlaxoSmithKline. A Phase III Randomized, Double-blind Trial Investigating the Activity of Dolutegravir 50 mg BID vs Placebo over 7 Days in HIV-1-infected Subjects with RAL/ELV resistance, Followed by an Open-label Phase with an Optimized Background Regimen. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116529#ps .	A6
79	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open Label, Randomized, Four-Period Crossover Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate 1200 mg and Ferrous Fumarate 324 mg on Pharmacokinetics of Dolutegravir 50 mg in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116898#ps .	A1
80	GlaxoSmithKline. SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY/TOLERABILITY OF 3RD AGENT ANTIRETROVIRAL TREATMENTS IN ANTIRETROVIRAL-NAÏVE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 POSITIVE PATIENTS. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013.	A1

	verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200116#ps .	
81	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open label, Randomized, Three period, Fixed Sequence Crossover study to Evaluate the Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (200901). [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200901#ps .	A1
82	GlaxoSmithKline. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 in Healthy Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200901#ps .	A1
83	GlaxoSmithKline. ING111322: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Repeat Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK1349572 Followed by A Single Dose, Randomized, 3-Period, Balanced, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Two Formulations and Food Effect on GSK1349572 in Healthy Male and Female Subjects. [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/ING111322#ps .	A1
84	GlaxoSmithKline. A Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigator-selected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral-Experienced Adults. [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111762#ps .	A1
85	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, randomized, two cohort, two period, oneway study to evaluate the effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir pharmacokinetics in healthy adult subjects (ING115697). [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115697#ps .	A1
86	GlaxoSmithKline. 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 HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Women. [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117172#ps .	A1

87	Pharmnet.bund. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2009-010269-21 - 4035186 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Suche nach gsk1349572].	A1
88	Pharmnet.bund. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2010-020983-39 - 4036826 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Suche nach gsk1349572].	A1
89	Pharmnet.bund. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. 2009-017950-11 - 4036585 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Suche nach gsk1349572].	A1
90	WHO. Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density. NCT01966822 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01966822 .	A1
91	WHO. 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). NCT01910402 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01910402 .	A1
92	WHO. STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY. EUCTR2013-000547-85 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-000547-85-ES .	A1
93	WHO. Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam. NCT01827540 [eingesehen am 29.11.2013]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01827540 .	A1, A3

94	WHO. A GSK1349572 Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance - Expanded Access Programme. EUCTR2011-001646-16 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001646-16-IT .	A6
95	WHO. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. NCT01622790 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01622790 .	A2, A3
96	WHO. Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elivitegravir. NCT01568892 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01568892 .	A6
97	WHO. A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697). NCT01563328 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01563328 .	A1
98	WHO. Dolutegravir Expanded Access Study. NCT01536873 [eingesehen am 29.11.2013]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01536873 .	A6
99	WHO. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol. NCT01498861 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01498861 .	A1, A3
100	WHO. A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects. NCT01499199 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01499199 .	A1
101	WHO. Study to test a new drug dolutegravir vs. darunavir+ritonavir for HIV patients World Health Organization have never taken HIV medication. EUCTR2011-003629-86 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003629-86-ES .	A1
102	WHO. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects. NCT01467531 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01467531 .	A1
103	WHO. Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study. NCT01467518 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01467518 .	A1, A3

104	WHO. GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects. NCT01459315 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01459315 .	A1
105	WHO. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. NCT01449929 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01449929 .	A1
106	WHO. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. NCT01425099 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01425099 .	A1, A3
107	WHO. GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects. NCT01404806 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01404806 .	A1
108	WHO. Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. NCT01382238 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01382238 .	A1, A2
109	WHO. Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets. NCT01366547 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01366547 .	A1, A2
110	WHO. Dolutegravir Renal Impairment Study. NCT01353716 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01353716 .	A1
111	WHO. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. NCT01332565 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01332565 .	A1
112	WHO. Safety of and Immune Response to GSK1349572 in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents. NCT01302847 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01302847 .	A1
113	WHO. A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. NCT01283100 [eingesehen am 29.11.2013]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01283100 .	A1

114	WHO. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). NCT01263015 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01263015 .	A1
115	WHO. 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 World Health Organization have not previously received treatment. EUCTR2010-020983-39 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-NL .	A1
116	WHO. Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers. NCT01231542 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01231542 .	A1
117	WHO. A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults. NCT01231516 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01231516 .	A1
118	WHO. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. NCT01227824 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01227824 .	A1, A2
119	WHO. GSK1349572 Hepatic Impairment Study. NCT01231529 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01231529 .	A1
120	WHO. A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects. NCT01214993 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01214993 .	A1, A3
121	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. NCT01209065 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01209065 .	A1, A2, A3
122	WHO. A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily to raltegravir 400 mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. EUCTR2009-017950-11 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter:	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017950-11-ES .	
123	WHO. Study to test a new drug GSK1349572 versus Raltegravir for HIV patients World Health Organization have not previously taken an Integrase inhibitor but have taken other Antiretroviral drugs. EUCTR2009-018001-51 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018001-51-ES .	A1
124	WHO. GSK1349572 Relative Bioavailability Study. NCT01098513 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098513 .	A1, A3
125	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. NCT01098526 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098526 .	A1, A3
126	WHO. Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers. NCT01068925 [eingesehen am 29.11.2013]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01068925 .	A1
127	WHO. Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572. NCT00996021 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00996021 .	A1, A2, A3
128	WHO. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects. NCT00951015 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00951015 .	A1
129	WHO. GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. NCT00942136 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00942136 .	A1, A2
130	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir. NCT00883935 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00883935 .	A1, A2, A3

131	WHO. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. EUCTR2009-010269-21 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010269-21-DE .	A1
132	WHO. GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir. NCT00867152 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00867152 .	A1, A3
133	WHO. A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572. NCT00858455 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00858455 .	A1, A3
134	WHO. GSK1349572 Mass Balance Study. NCT00828763 [eingesehen am 29.11.2013]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00828763 .	A1, A2, A3
135	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine. NCT00774111 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00774111 .	A1, A3
136	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. NCT00774735 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00774735 .	A1, A3
137	WHO. GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir. NCT00726336 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00726336 .	A1, A3
138	WHO. Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults. NCT00708110 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00708110 .	A1
139	WHO. GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study. NCT00631592 [eingesehen am 29.11.2013]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00631592 .	A1
140	WHO. GSK1349572 First Time in Human Study. NCT00555035 [eingesehen am 29.11.2013]. 2007. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00555035 .	A1

141	WHO. A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%. NCT00151541 [eingesehen am 29.11.2013]. 2005. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00151541 .	A1, A2
-----	--	--------

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 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** inklusive eines Flow-harts 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 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-403 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING112276 (SPRING-1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Selektion einer einmal täglichen Dosierung von GSK1349572 im Rahmen einer Phase III-Studie basierend auf einem Vergleich der antiviralen Aktivität und Verträglichkeit nach Woche 16 anhand verschiedener oraler Dosierungen mit GSK1349572 bei HIV-1 infizierten, nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, teilverblindete (Verblindung nur bezogen auf die Dosis von Dolutegravir), parallel gruppierte Dosisfindungsstudie der Phase IIb; vierarmig (Efavirenz, Dolutegravir: 10, 25 und 50 mg); Backbone-Medikation (NRTIs) wird vom Prüfarzt ausgewählt; Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA \leq 100.000 Kopien/ml oder $>$ 100.000 Kopien/ml und Verwendung von ABC/3TC FDC oder TDF/FTC FDC Tabletten als initiale, duale Backbone NRTI; Studiendauer: 96 Wochen.

<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Relevante Änderungen:</p> <p>Amendment 1 (27.03.2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Ergänzungen, um der GSK-Policy 408 gerecht zu werden • Löschen des vorherigen Abschnitts 6.4.6.2 • Neuformatierung der Einschlusskriterien, um die neuen Standards zu erfüllen <p>Amendment 2 (18.06.2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufhebung des Ausschlusses von gebärfähigen Frauen nach Verfügbarkeit von abschließenden embryonalen Toxizitätsdaten • Aufnahme von weiteren Toxizitätsdaten und Ausschlusskriterien sowie Toxizitäts-Management-Richtlinien • Korrektur geringfügiger Tippfehler und stilistische Änderungen <p>Amendment 3 (14.08.2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Minimum Eingang-CD4+ Zellkriteriums zu ≥ 200 Zellen/mm³ <p>Amendment 4 (31.08.2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur von Versäumnissen in Amendment 3 • Erlaubnis von Schwangerschaftsschnelltests am Tag 1 <p>Amendment 5 (09.09.2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Krankheits-Progression bis zum Tod aufgrund eines nach CDC definierten Ereignisses • Entfernen des Wechsels zur gewählten Dosierung von open-label GSK1349572 nach 48 Wochen und Fortführen der verblindeten Dosierung von GSK1349572 bis zur Woche 96 • Hinzufügen der Urinanalyse und der Bestimmung des Albumin/Kreatinin-Verhältnisses
------------------	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im Urin jede zwölf Wochen nach Woche 48</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung einer Richtlinie zu Nierenfunktionsstörungen und zu abnormalen Resultaten von Proteinwerten im Urin • Entfernung des Gebrauchs von NSAID-Medikamenten im chronischen Setting von der Liste verbotener Medikamente aufgrund von unterstützenden Sicherheitsdaten • Änderung des Sponsors zu ViiV Healthcare • Änderung des Unterzeichnenden auf Seiten des Sponsors
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1 infizierte Erwachsene älter als 18 Jahre, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind • Plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml bei Screening • CD4+ Zellzahl ≥ 200 cells/mm³ oder größer als lokale Richtlinien vorgeben • ART-naiv ist definiert als ≤ 10 Tage an vorheriger Therapie mit einer antiretroviralen Substanz • Keine Evidenz zu genotypischen oder phänotypischen, viralen Resistenzen gegen irgendeine antiretrovirale Substanz, die darauf schließen lassen, dass primär übertragene Resistenzen im Screening Genotyp oder Phänotyp sowie in historischen Resistenz-Testergebnissen vorgelegen haben. <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen • Jegliche Evidenz für eine CDC Erkrankung der Kategorie C, ausgenommen das kutane Kaposi Sarkom, welches keine systemische Therapie zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs benötigt • Vorherige Teilnahme an einer Studie mit einem experimentellem Medikament und/oder Impfung, bis 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Vorliegen einer andauernden oder klinisch relevanten Pankreatitis oder einer Hepatitis in den vorangegangenen 6 Monaten, eingeschlossen einer chronischen Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion (HBsAG positiv) • Jegliche Verfassung, die die Absorption, Distribution, Metabolisierung oder Exkretion des Medikaments beeinträchtigt oder die den Patient an der
----	--	--

		<p>Einnahme einer oralen Medikation hindert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede akute oder Grad 4 Auffälligkeit bei Laborergebnissen bei Screening • Frühere Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt und/oder Patienten mit aktiver Ulkuskrankheit • Patient mit geschätzter Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel <50 ml/min • Alanine amino transferase (ALT) ≥ 5 Mal der Obergrenze des Normbereichs; or ALT $\geq 3x$ der Obergrenze des Normbereichs und Bilirubin $\geq 1.5x$ der Obergrenze des Normbereichs (mit >35% direktes Bilirubin) • Lipase $\geq 3x$ der Obergrenze des Normbereichs • Hämoglobin <100 g/l (10 g/dl) • In der Vergangenheit oder Gegenwart bestehende Allergie oder Unverträglichkeit gegen das Studienmedikament, seine Bestandteile oder gegen Medikamente derselben Klasse; oder eine frühere Medikamenten- oder andere Allergie, die nach Meinung des verantwortlichen Arztes eine Teilnahme an der Studie kontraindiziert • Patienten unter der Behandlung mit Strahlentherapie oder zytotoxischen, chemotherapeutischen Substanzen bis zu 28 Tagen vor dem Screening; oder mit einem absehbaren Bedarf dieser Substanzen während der Studie • Patienten mit benötigter Behandlung mit Immunmodulatoren bis zu 28 Tage vor dem Screening; oder mit einer Verabreichung einer HIV-1 immuntherapeutischen Impfung bis zu 90 Tage vor dem Screening;
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder einer Impfung bis zu 30 Tagen vor der Verabreichung der ersten Dosis des Prüfmedikaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Substanzen mit dokumentierter in-vitro Wirksamkeit gegen HIV-1 bis zu 28 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation • Patienten mit früheren Herzerkrankungen oder mit Familienangehörigen mit verlängertem QT-Syndrom • Patienten mit jeglichem, klinisch signifikantem Befunde bei dem Screening- oder Baseline-EKG • Patienten mit signifikantem Blutverlust über 500 ml bis zu 56 Tagen vor dem Screening-Besuch
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (34 Zentren: 19 Europa (Spanien, Frankreich, Deutschland, Italien), 12 USA, 3 Russland); diagnostische Tests wurden im Zentrallabor (Quest Diagnostics, Valencia, CA, USA) und von Monogram Biosciences (San Francisco, CA, USA) durchgeführt; Sponsor: ViiV Healthcare, 980 Great West Road, Brentford, UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • DTG 10 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg • DTG 25 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg • DTG 50 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg • EFV 600 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Anteil an Patienten mit HIV-1 RNA <50Kopien/ml bis Woche 16 unter Verwendung TLOVR-Algorithmus. Die Dosisauswahl wurde primär anhand der antiviralen Aktivität und der Verträglichkeit in Verbindung mit immunologischen, sicherheitsbezogenen und pharmakokinetischen Untersuchungen getroffen.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfall der HIV-1 RNA nach den ersten beiden Wochen der Therapie • Anteil an Patienten mit HIV-1 RNA <400 und <50Kopien/ml im Plasma, bestimmt anhand des TLOVR-Algorithmus • Absolute Zahlen und Änderung zur Ausgangslage zu HIV-1 RNA im Plasma • Pharmakokinetische Parameter von GSK1349572 im Plasma • Beziehung zwischen pharmakokinetischen Parametern von GSK1349572 im Plasma und HIV-1 RNA im Plasma, Anzahl von CD4+ Zellen und/oder Auftreten von unerwünschten Ereignissen • Krankheitsprogress (HIV assoziierte Erkrankungen, AIDS, Tod) • Absolute Zahlen und Änderung zur Ausgangslage bei der Anzahl von CD4+ und CD8+ Zellen • Inzidenz der während der Behandlung auftauchenden genotypischen und phänotypischen Resistenzen gegenüber GSK1349572 oder anderen während der Studie verabreichten antiretroviralen Substanzen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde anhand des primären Endpunkts, d.h. des Anteils an Patienten mit HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml, bestimmt. Eine Fallzahl von 50 Patienten pro Studienarm gewährleistet eine hohe Wahrscheinlichkeit (> 95%), dass eine Dosierung mit schlechter Wirksamkeit (mind. 10% schlechter als eine der anderen Dosierungen) ausgewählt wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Folgende Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 4: Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Dosierungen • Woche 16: primäre Analyse zur Auswahl der Dosierung für das weitere Phase III Programm • Woche 24: bestätigende Analyse zur Auswahl der Dosierung • Woche 48: weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen • Woche 96: finale Auswertung <p>Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software (RANDALL)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA ≤ 100.000 Kopien/ml oder > 100.000 Kopien/ml und Verwendung von ABC/3TC oder TDF/FTC als initiale Backbone NRTI.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software (RANDALL); Weitergabe der Zuteilungsnummer per Telefon an Studienzentrum; Geheimhaltung war gewährleistet

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war partiell verblindet, d.h. Patienten und Prüfarzte wussten zwar nicht die Dosierung von DTG, ihnen war aber bekannt, ob DTG oder EFV verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen wurden oral (Tabletten) eingenommen.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <50 oder <400 Kopien/ml:</p> <p>Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem TLOVR-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); grafische Darstellung durch Liniendiagramme</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der HIV-1 RNA Werte (log₁₀ Kopien/ml) zu verschiedenen Studienzeitpunkten:</p> <p>Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (Boxplots, kumulative Verteilungskurven, individuelle Patientenverläufe)</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahlen zu verschiedenen Studienzeitpunkten:</p> <p>Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (Boxplots, kumulative Verteilungskurven)</p> <p>Zeit bis zum virologischen Versagen/Ansprechen:</p> <p>Kaplan-Meier-Kurven für das virologische Versagen bzgl. der Schwellenwerte 50 bzw. 400 Kopien/ml; Kaplan-Meier-Kurven für das Ansprechen bzgl. des Schwellenwerts 50 Kopien/ml</p> <p>HIV assoziierte Erkrankungen:</p> <p>Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p> <p>HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod):</p> <p>Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline HIV-1 RNA (\leq vs. $>$ 100.000 Kopien/ml) • Backbone ART (ABC/3TC, TDF/FTC, sonstige) • Baseline CD4+ Zellzahl ($<$ vs. \geq 300) • Baseline CDC Kategorie (A, B oder C) • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße) • Geschlecht • Bekannte HIV-Risikofaktoren/Infektionsmodus <p>Post hoc wurden für die Erstellung dieses Nutzendossiers die dargestellten Endpunkte für folgende Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ($<$ vs. \geq 36 Jahre) • Geschlecht • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße) • Baseline HIV-1 RNA (\leq vs. $>$ 100.000 Kopien/ml) 																				
Resultate																						
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																					
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DTG 10mg</th> <th>DTG 25mg</th> <th>DTG 50mg</th> <th>EFV 600mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>53</td> <td>52</td> <td>51</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>b) ITT-E/ Safety</td> <td>53</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>c) ITT-E/ Safety</td> <td>53</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>		DTG 10mg	DTG 25mg	DTG 50mg	EFV 600mg	a)	53	52	51	52	b) ITT-E/ Safety	53	51	51	50	c) ITT-E/ Safety	53	51	51	50
	DTG 10mg	DTG 25mg	DTG 50mg	EFV 600mg																		
a)	53	52	51	52																		
b) ITT-E/ Safety	53	51	51	50																		
c) ITT-E/ Safety	53	51	51	50																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle																				
14	Aufnahme / Rekrutierung																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 09.07.2009 Ende: 15.09.2011 (Datenbankschluss für 96-Wochen-Analyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 96-wöchigen randomisierten Phase und ging anschließend in die Follow-Up Phase über.
a: nach CONSORT 2010.		

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

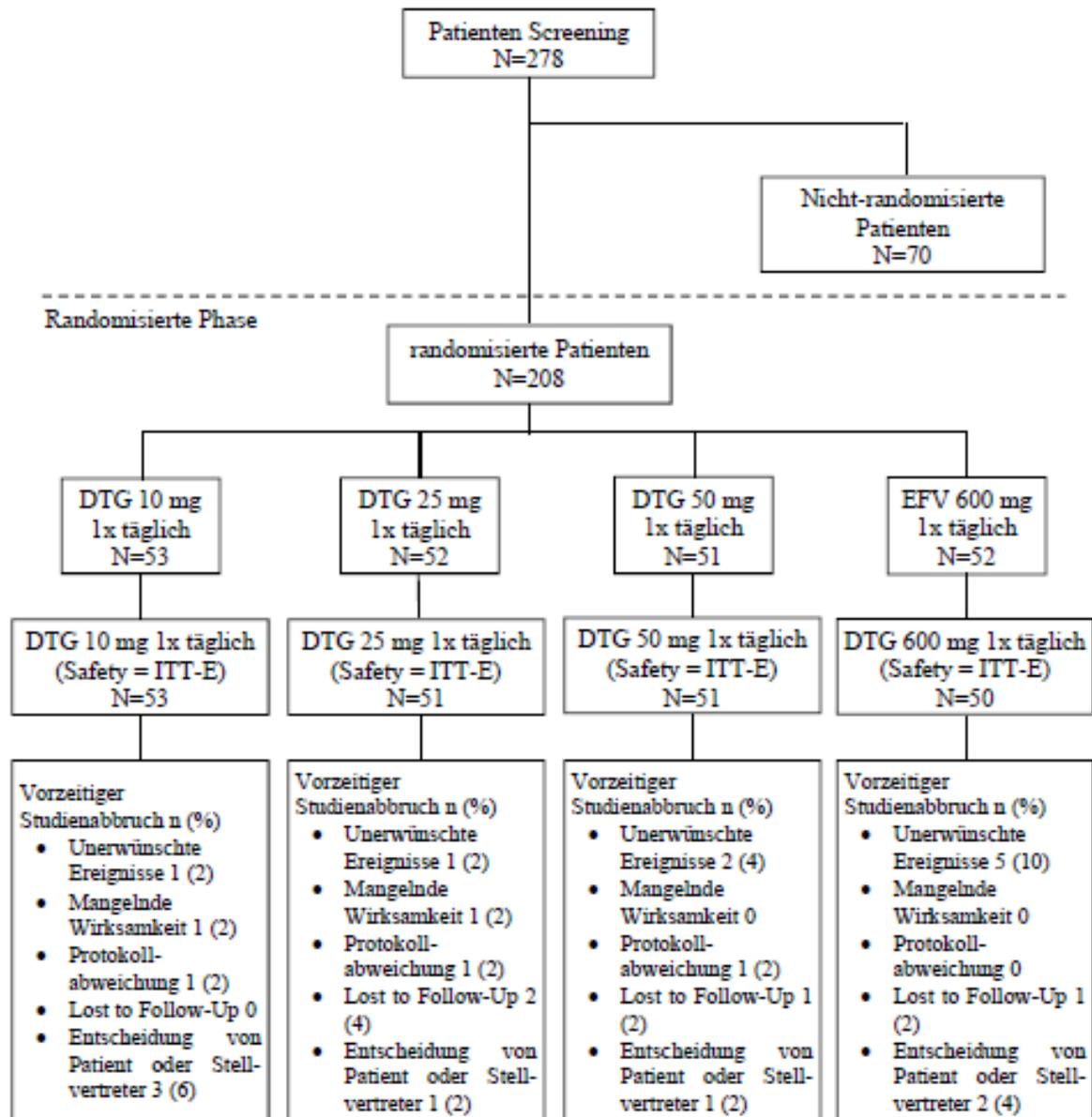


Abbildung 101: Flowchart der Phase IIb-Studie ING112276 (SPRING-1)

Tabelle 4-404 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING114467 (SINGLE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von DTG + ABC/3TC über 48 Wochen im Vergleich zu TDF/FTC/EFV (Atripla) bei HIV-1 infizierten, nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Nichtunterlegenheits-Studie der Phase III; Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA \leq 100.000 Kopien/ml oder $>$ 100.000 Kopien/ml und Screening CD4-Zellzahl \leq oder $>$ 200 Zellen/mm ³ .

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen:</p> <p>Amendment 1 (29.10.2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Länderspezifische Änderung für UK <p>Amendment 2 (14.01.2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung von Standard hämatologischen und klinisch-chemischen Laboruntersuchungen beim Woche 2-Besuch verpflichtend für alle Patienten • Kleinere Klarstellungen und Korrekturen <p>Amendment 3 (10.10.2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung im Management von Patienten mit gemäß Protokoll definiertem, virologischen Versagen • Zusätzliche follow-up Untersuchungen wurden dem leberchemischen Stopp-Kriterien-Katalog hinzugefügt • Geplante exploratorische Knochen-Biomarker-Ergebnisse werden bis auf eine Ausnahme nicht an den Prüfarzt berichtet <p>Amendment 4 (01.08.2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer open-label randomisierten Phase zu beiden Behandlungsarmen in den Wochen 96 bis 144, um Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu sammeln <p>Amendment 5 (17.08.2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freigabe der Verwendung von beiden Formen von Atripla, der kommerziell verfügbaren und der beschichteten, für die open-label randomisierte Phase von Woche 96 bis 144
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1 infizierte, ART-naive Erwachsene älter als 18 Jahre • Plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml bei Screening • ART-naive (≤ 10 Tage an vorangegangener Therapie mit irgendeiner antiretroviralen Substanz nach der Diagnose der HIV-1-Infektion) • Negative HLA-B*5701-Allel-Beurteilung <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen • Jegliche Evidenz für eine CDC Erkrankung der Kategorie C, ausgenommen das kutane Kaposi Sarkom, welches keine systemische Therapie benötigt oder ein früheres oder gegenwärtiges CD4+ Zell-Level von < 200 Zellen/mm³ aufweist • Jeder Schweregrad von Leberfunktionsstörungen • Vorliegen einer bösartigen Krebserkrankung oder zurückliegende, bösartige Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, außer dem kutanen Kaposi Sarkom, dem Basalzellkarzinom oder dem resezierten, nicht-invasivem kutanen Plattenepithelkarzinom • Therapie mit einer HIV-1 immuntherapeutischen Vakzine innerhalb von 90 Tage vor Screening oder Behandlung mit Strahlentherapie, zytotoxischen, chemotherapeutischen Substanzen oder jeglichen Immunmodulatoren innerhalb von 28 Tagen vor Screening • Jegliche Evidenz für eine primäre, virale Resistenz im Screening-Ergebnis; oder, falls vorhanden, jegliches historisches Resistenz-Testergebnis
----	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jede bestätigte Grad 4 Labor-Abnormalität • Alanine amino transferase (ALT) ≥ 5 Mal der Obergrenze des Normbereichs • ALT $\geq 3x$ der Obergrenze des Normbereichs und Bilirubin $\geq 1.5x$ der Obergrenze des Normbereichs (mit $>35\%$ direktes Bilirubin)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (136 Zentren: 71 Europa (Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Rumänien, Spanien, Großbritannien), 51 USA, 10 Kanada, 4 Australien); diagnostische Tests wurden im Zentrallabor (Quest Diagnostics, Van Nuys, CA, USA) und von Monogram Biosciences (San Francisco, CA, USA) durchgeführt; Sponsor: ViiV Healthcare, 980 Great West Road, Brentford, UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	DTG-Arm: <ul style="list-style-type: none"> • Einmal täglich: 1 DTG 50 mg Tablette • Einmal täglich: 1 ABC/3TC 600/300 mg Tablette • Einmal täglich auf leeren Magen: 1 Atripla Placebo-Tablette Atripla-Arm: <ul style="list-style-type: none"> • Einmal täglich: 1 DTG Placebo-Tablette • Einmal täglich: 1 ABC/3TC Placebo-Tablette • Einmal täglich auf leeren Magen: 1 Atripla [EFV/TDF/FTC (600/200/300 mg)] Tablette
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml im Plasma zu Woche 48</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum viralen Ansprechen (< 50 Kopien/ml) • Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml im Plasma zu Woche 96 • Änderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 48 gegenüber Baseline • Rate der Patienten mit HIV-1 RNA \geq 1000 Kopien/ml zwischen Woche 16 und vor Woche 24 bzw. \geq 200 Kopien/ml zu Woche 24 • Lebensqualität: Symptom Distress Module (SDM) Änderung des Symptom Bother Count zu Woche 4 gegenüber Baseline • Absolute Werte und Änderungen gegenüber Baseline der HIV-1 RNA im Plasma im Verlauf • Absolute Werte und Änderungen gegenüber Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahl im Verlauf • Inzidenz der HIV-Progression (HIV assoziierte Erkrankungen, AIDS, Tod) • Verträglichkeit/Sicherheit • Virologie (Resistenzen) • Lebensqualität (EQ-5D, Symptom Distress Module)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Erfolgsrate (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) von 75% unter DTG und TDF/FTC/EFV werden 394 Patienten pro Studienarm geplant, um bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 10% bei einem einseitigen 2,5% Signifikanzniveau eine Power von 90% zu erreichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Folgende Analysen wurden durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Woche 48 • Woche 96 • ggf. weitere Analysen nach Woche 96 aufgrund zulassungsrelevanter Fragestellungen Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software (RANDALL)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA \leq 100.000 Kopien/ml oder $>$ 100.000 Kopien/ml und Screening CD4-Zellzahl \leq oder $>$ 200 Zellen/mm ³ .
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software (RANDALL); Weitergabe der Zuteilungsnummer per Telefon an Studienzentrum; Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bis Woche 96: doppelblinde, double-dummy Studiendurchführung. Von Woche 96 bis 144: offene Studiendurchführung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen wurden oral (Tabletten) eingenommen.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <50 oder <400 Kopien/ml:</p> <p>Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem MSDF-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); adjustierte und nicht-adjustierte Differenzen in den Behandlungsarmen; adjustiert: stratifizierte Analyse (nach Baseline HIV-1 RNA und CD4+ Zellzahl) nach Cochran-Mantel-Haenszel; der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gilt, wenn das 95% Konfidenzintervall der adjustierten Behandlungsdifferenz (DTG minus Atripla) oberhalb von -10% liegt.</p> <p>Zeit bis zum viralen Ansprechen:</p> <p>Kaplan-Meier-Kurven und generalisierter Wilcoxon Test für den Zeitpunkt des erstmaligen Erreichens der Viruslast < 50 Kopien/ml</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahlen sowie das Verhältnis von CD4+ zu CD8+ zu Woche 48 und 96:</p> <p>Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; gemischte Modelle für Messwiederholungen als Hauptauswertung sowie weitere Ansätze für fehlende Werte (Multiple Imputation, LOCF, Missing=Baseline); grafische Darstellung (kumulative Verteilungskurven)</p> <p>Zeit bis zum virologischen Versagen:</p> <p>Virologisches Versagen definiert als HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml zwischen Woche 16 und vor Woche 24, ≥ 200 Kopien/ml ab Woche 24.</p> <p>Kaplan-Meier-Kurven (gesamt und stratifiziert nach Baseline HIV-1 RNA); Angabe der medianen Zeit und dem Odds Ratio nach Pike.</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der HIV-1 RNA Werte (\log_{10} Kopien/ml) im Studienverlauf:</p> <p>Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (individuelle Patientenverläufe)</p>
-----	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HIV assoziierte Erkrankungen: Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p> <p>HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod): Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p> <p>Verträglichkeit/Sicherheit: Anzahl und Rate der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA kodiert</p> <p>Virologie: Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen: Anzahl und Raten; Listing</p> <p>Lebensqualität (EQ-5D und SDM): Anzahl und Rate der jeweiligen Einzelitems bzw. Analyse der Summscores zu den verschiedenen Studienzeitpunkten; Kovarianzanalyse für die Änderungen gegenüber Baseline (adjustierte Mittelwertdifferenzen); adjustiert nach: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HIV-1 RNA, Baseline CD4+ Zellzahl und Baseline-Wert des jeweiligen Scores</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline HIV-1 RNA (u.a. \leq vs. $>$ 100.000 Kopien/ml) • Baseline CD4+ Zellzahl (u.a. $<$ vs. \geq 200) • Baseline CDC Kategorie (A, B oder C) • Ethnizität (u.a. Weiße, Nicht-Weiße) • Geschlecht • Alter • Land • Bekannte HIV-Risikofaktoren/Infektionsmodus <p>Post hoc wurden für die Erstellung dieses Nutzendossiers die dargestellten Endpunkte für folgende Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ($<$ vs. \geq 36 Jahre) • Geschlecht • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße) • Baseline HIV-1 RNA (\leq vs. $>$ 100.000 Kopien/ml) 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DTG+ABC/3TC 50mg qd</th> <th>TDF/FTC/EFV (Atripla) 600mg qd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>422</td> <td>422</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>414 (ITT-E/Safety)</td> <td>419 (ITT-E/Safety)</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>414 (ITT-E/Safety)</td> <td>419 (ITT-E/Safety)</td> </tr> </tbody> </table>		DTG+ABC/3TC 50mg qd	TDF/FTC/EFV (Atripla) 600mg qd	a)	422	422	b)	414 (ITT-E/Safety)	419 (ITT-E/Safety)	c)	414 (ITT-E/Safety)	419 (ITT-E/Safety)
	DTG+ABC/3TC 50mg qd	TDF/FTC/EFV (Atripla) 600mg qd												
a)	422	422												
b)	414 (ITT-E/Safety)	419 (ITT-E/Safety)												
c)	414 (ITT-E/Safety)	419 (ITT-E/Safety)												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer: Beginn: 01.02.2011 Ende: 12.04.2013 (letzter Patientenbesuch für Wochen 96)</p>												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 96-wöchigen randomisierten Phase und ging anschließend in die Follow-Up Phase über.
a: nach CONSORT 2010.		

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

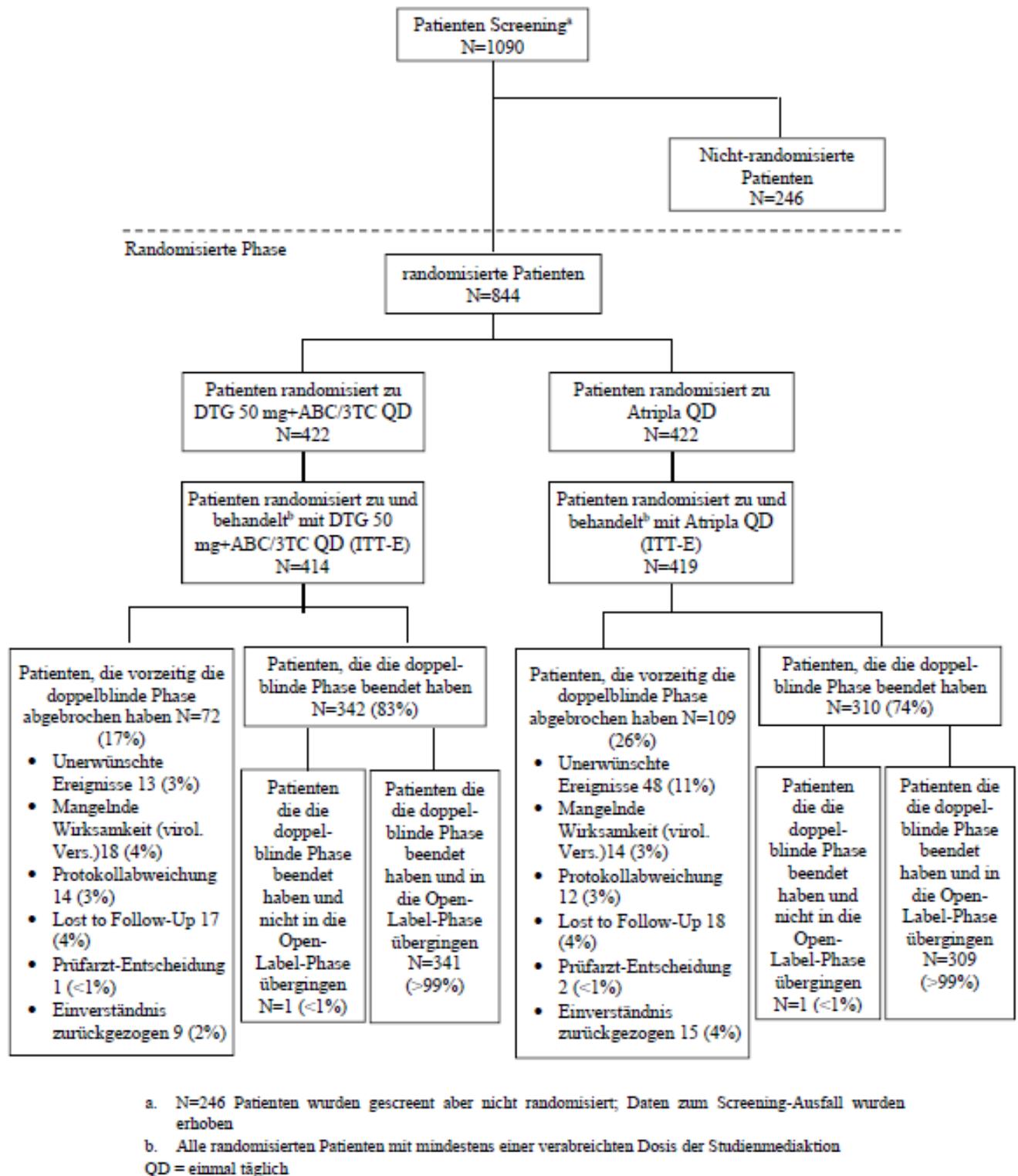


Abbildung 102: Flowchart der Phase III-Studie ING114467 (SINGLE)

Tabelle 4-405 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING111762 (SAILING)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von DTG (50 mg) über 48 Wochen im Vergleich zu Raltegravir (400 mg BID) beides in Kombination mit einem Backbone-Therapieregime, bestehend aus ein bis zwei voll-aktiven Substanzen bei HIV-1 infizierten, Integraseinhibitor-naiven, antiretroviral vorbehandelten Patienten.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Nichtunterlegenheits-Studie der Phase III. Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Screening Plasma HIV-1 RNA \leq 50.000 Kopien/ml oder $>$ 50.000 Kopien/ml • Verabreichung von Darunavir/Ritonavir ohne primäre PI-Resistenz • Anzahl an aktiven Substanzen im vom Prüfarzt ausgewählten Backbone-Therapieregime: 2 versus $<$ 2.

<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Relevante Änderungen:</p> <p>Amendment 1 (22.10.2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Länderspezifische Änderung für UK <p>Amendment 2 (14.01.2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Besuchs in Woche 2 für alle Patienten und Verweis auf ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC), welches regelmäßig gezielte Sicherheits-Informationen überwacht • Hinzufügen von Text, um den Gebrauch von Entecavir zur Behandlung von Hepatitis B in angebrachten klinischen Situationen zu erlauben • Kleinere Klarstellungen und Korrekturen <p>Amendment 3 (15.04.2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Länderspezifische Änderung für Südafrika <p>Amendment 4 (29.08.2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlaubnis des Gebrauchs von historischen Resistenz-Testergebnissen bei Patienten, die seit mindestens einem Monat keine ART mehr bekommen haben, um die Eignung festzustellen • Hinzufügen von Text für das Hautausschlag-Management und für Studienabbrüche basierend auf dem neuen Wortlaut zum Hautausschlag-Management • Textänderung zu Nierenfunktionsstörungen • Hinzufügen von Syphilis-Screening, Drogenmissbrauch-Screening (inklusive Alkoholmissbrauch) und Serum-Acetaminophen-Tests für follow-up Leber-Ereignis-Untersuchungen • Hinzufügen einer möglichen group-sequential-Analyse bei Woche 24
------------------	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung bezüglich des MSDF-Algorithmus • Änderung des Zeitpunkts zur Hepatitis B und C Serologie-Sammlung zum Zeitpunkt des Screenings anstatt am Tag 1 • Erlaubnis der Verabreichung von Fosamprenavir zusammen mit dem Prüfpräparat • unknown impact on efficacy if multivitamin / iron supplements are used with other medications that may decrease GSK1349572 exposure • Unbekannter Einfluss auf die Wirksamkeit, wenn Multivitamin-/Eisen-Nahrungsergänzungsmittel mit anderen Medikamenten eingenommen werden, die die DTG-Exposition verringern könnten • Hinzufügen von Ausnahmen zur Kinder-Pugh-Klassifikation für die Antikoagulationstherapie und die Verwendung von Atazanavir bei Versagen der Background-Therapie • Überarbeitete Sektion bezüglich der Publikation von Studienergebnissen <p>Amendment 5 (09.09.2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieses Amendment wurde durchgeführt, um einen Formatierungsfehler bei den Einschlusskriterien zu korrigieren (Einschlusskriterium 4 wurde fälschlicherweise in Einschlusskriterium 4 und 5 unterteilt als Amendment 4 publiziert wurde) • Kleinere Klarstellungen wurden auch in den Appendix eingebaut (Sektion 11.6.5) <p>Amendment 6 (22.03.2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Information zu verbotener Medikation (Rifabutin, Pioglitazone, Troglitazone, Modafinil gelöscht; Rifapentine
--	--	---

		<p>hinzugefügt; Text überarbeitet bei Glucocorticoiden und Immunomodulatoren)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlaubnis einer Änderung der Background-Therapie nach Woche 48 falls nötig für das Verträglichkeits-/Toxizitäts-Management • Erlaubnis der Verwendung von Telbivudin für die Behandlung von Hepatitis B • Hinzufügen einer Anleitung für die eCRF-Sammlung von verpassten Besuchen und für das Berichten von Patienten als „lost to follow-up“ • Erlaubnis der Verwendung von Tablettenhaltern für bis zu 7 Tagen • Klarstellung darüber wann erneute pharmakokinetische Proben bei Woche 24 und 48 gesammelt werden sollen • Mitteilung, dass eine gruppensequentielle Analyse nicht länger für die Studie vorgesehen ist • Hinzufügen von Details zu dem medizinischen Monitor • Kleinere Klarstellung bezüglich der Medikamenten-Formulierung und Korrektur eines Schreibfehlers <p>Amendment 7 (09.10.2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Länderspezifische Änderung für Südafrika <p>Amendment 8 (21.02.2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlauben einer zwei mal täglichen Dosis von 50 mg DTG für Patienten, die Efavirenz, Tipranavir/Ritonavir, Rifampin oder Rifapentine erhalten • Überarbeitete Sektion zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln • Rifampin und Rifapentine wurden ebenfalls von der Liste verbotener Medikamente gestrichen
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="948 286 1374 389">• Überarbeitung des Abkürzungsverzeichnisses und der Referenzen
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1 infizierte, ART-erfahrene Erwachsene älter als 18 Jahre. • Dokumentierte HIV-1-Infektion mit HIV-1 RNA > 400 Kopien/ml bei Screening und mindestens einer konsekutiven HIV-1 RNA > 400 Kopien/ml innerhalb von vier Monaten vor Screening (es sei denn die Screening HIV-1 RNA ist > 1000 Kopien/ml, sodass keine weitere Plasma HIV-1 RNA-Untersuchung notwendig ist). (Falls keine weitere HIV-1 RNA-Untersuchung vier Monate vor Screening verfügbar ist, muss eine zweite HIV-1 RNA-Untersuchung während der Screening-Phase durchgeführt werden, die als Bestätigung dient.) • Dokumentierte Resistenz (durch Screening Resistenz-Test) gegen zwei oder mehr unterschiedliche Klassen von antiretroviralen Substanzen. Für den Fall, dass die Screening Resistenz-Ergebnisse eine vollwirksame Substanz liefern aber keine Zwei-Klassen-Resistenz, dann können auch historische Resistenz-Ergebnisse für die Patienten verwendet werden, die seit mindestens einem Monat keine ART mehr erhalten. • INI-naiv wurde definiert als keine vorherige Exposition mit irgendeinem INI (z.B. RAL, Elvitegravir oder DTG). <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Screening Resistenz-Ergebnis ergibt, dass keine vollwirksame antivirale Substanz für die Zusammenstellung der Backbone-Therapie zur Verfügung steht; • Resistenz-Test ergab keine Ergebnisse (genotypisch/ Phänotypisch/Tropismus) für das Patienten-Virus bei Screening; • Schwangere oder stillende Frauen;
----	--	---

		<ul style="list-style-type: none">• Jegliche Evidenz für eine CDC Erkrankung der Kategorie C, ausgenommen das kutane Kaposi Sarkom, welches keine systemische Therapie benötigt oder ein früheres oder gegenwärtiges CD4+ Zell-Level von <200 Zellen/mm³ aufweist;• Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung bestimmt nach der Child-Pough-Klassifikation (siehe Appendix 1 des Studienprotokolls);• Kürzliches Vorliegen (≤ 3 Monate) einer oberen gastrointestinalen Blutung, ausgenommen anale oder rektale Blutungen;• Vorliegen einer bösartigen Krebserkrankung oder zurückliegende, bösartige Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, außer dem kutanen Kaposi Sarkom, dem Basalzellkarzinom oder dem resezierten, nicht-invasivem kutanen Plattenepithelkarzinom; andere bösartige Krebserkrankungen bedürfen der Übereinkunft von Prüfer und studienmedizinischem Monitor;• Therapie mit einer HIV-1 immuntherapeutischen Vakzine innerhalb von 90 Tage vor Screening oder Behandlung mit Strahlentherapie, zytotoxischen, chemotherapeutischen Substanzen oder jeglichen Immunmodulatoren innerhalb von 28 Tagen vor Screening;• Jegliche Verabreichung einer Substanz mit dokumentierter in vitro-Wirksamkeit gegen HIV-1 (ausgenommen von Entecavir) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats;• Jede Grad 4 Auffälligkeit bei Laborergebnissen;
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alanine Aminotransferase (ALT) > 5 Mal der Obergrenze des Normbereichs; • ALT $\geq 3x$ der Obergrenze des Normbereichs und Bilirubin $\geq 1.5x$ der Obergrenze des Normbereichs (mit >35% direktes Bilirubin).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (156 Zentren: 46 Europa (Belgien, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Italien, Niederlande, Spanien, Rumänien, Großbritannien), 68 Nordamerika (USA, Kanada, Mexiko), 42 sonstige (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Russland, Südafrika, Taiwan)); diagnostische Tests wurden im Zentrallabor (Quest Diagnostics, Valencia, CA, USA) und von Monogram Biosciences (San Francisco, CA, USA) durchgeführt; Sponsor: ViiV Healthcare, 980 Great West Road, Brentford, UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsarm A: <ul style="list-style-type: none"> • Vormittags-Dosierung: 1 x RAL-Placebo Tablette • Abend-Dosierung: 1 x RAL-Placebo Tablette • Einmal täglich: 1 x DTG 50 mg Tablette Behandlungsarm B: <ul style="list-style-type: none"> • Vormittag-Dosierung: 1 x RAL 400 mg Tablette • Abend-Dosierung: 1 x RAL 400 mg Tablette • Once Daily: 1 x DTG 50 mg Placebo Tablette
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml im Plasma zu Woche 48</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 50 oder < 400 Kopien/ml im Plasma zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA < 400 Kopien/ml im Plasma zu Woche 48 • Absolute Werte und Änderungen gegenüber Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahl im Verlauf • Inzidenz der HIV-Progression (HIV assoziierte Erkrankungen, AIDS, Tod) • Verträglichkeit/Sicherheit • Virologie (Resistenzen) • Lebensqualität (EQ-5D) • Anzahl der verfügbaren wirksamen Substanzen (bzgl. Resistenztestung) zu Woche 48 (oder Woche 24) gegenüber Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Erfolgsrate (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) von 65% unter RAL und 60-65% unter DTG wird der Einschluss von 333 Patienten pro Studienarm geplant, um bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 12% bei einem einseitigen 2,5% Signifikanzniveau eine Power von 90% zu erreichen. Eine ursprünglich geplante gruppensequentielle Analyse sah den Einschluss von 344 Patienten pro Studienarm vor, diese Analyse wurde aber durch das Amendment 6 des Studienprotokolls verworfen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Folgende Analysen wurden durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Woche 24 • Woche 48 • ggf. weitere Analysen nach Woche 48 aufgrund zulassungsrelevanter Fragestellungen Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software (RANDALL)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Screening Plasma HIV-1 RNA \leq 50.000 Kopien/ml oder $>$ 50.000 Kopien/ml • Verabreichung von Darunavir/Ritonavir ohne primäre PI-Resistenz • Anzahl an aktiven Substanzen im vom Prüfarzt ausgewählten Backbone-Therapieregime: 2 versus $<$ 2.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software (RANDALL); Weitergabe der Zuteilungsnummer per Telefon an Studienzentrum; Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studiendurchführung während der randomisierten Phase bis Woche 48. Verblindung wurde nach Woche 48 für die Open-Label-Phase aufgehoben.

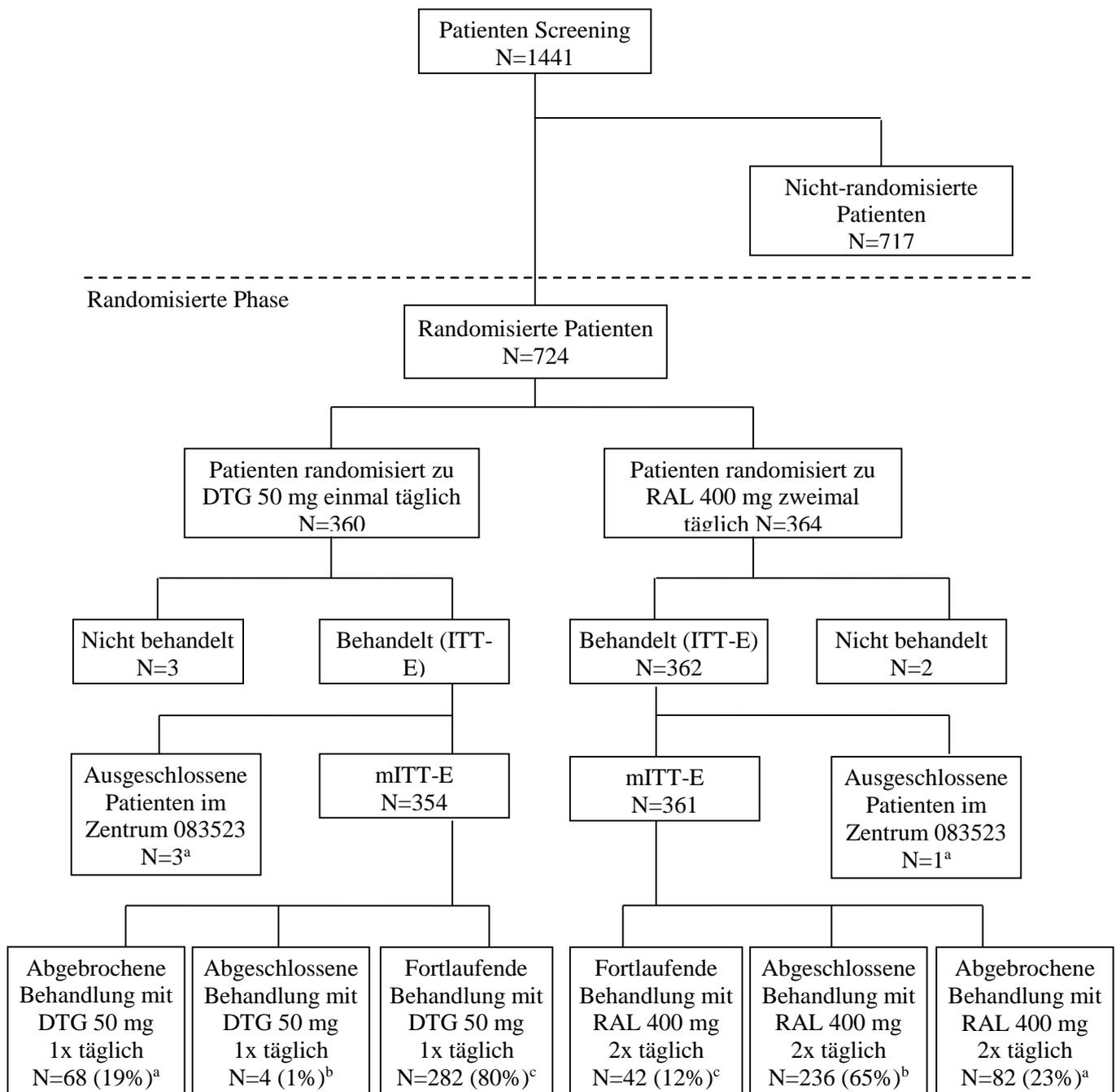
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen wurden oral (Tabletten) eingenommen.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <50 oder <400 Kopien/ml:</p> <p>Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem MSDF-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); adjustierte und nicht-adjustierte Differenzen in den Behandlungsarmen; adjustiert: stratifizierte Analyse (nach Baseline HIV-1 RNA, Darunavir als Backbone ART, Baseline PSS_f bzgl. der Backbone ART) nach Cochran-Mantel-Haenszel; der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gilt, wenn das 95% Konfidenzintervall der adjustierten Behandlungsdifferenz (DTG minus RAL) oberhalb von -12% liegt.</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahlen sowie das Verhältnis von CD4+ zu CD8+ zu Woche 48 und 96:</p> <p>Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen für CD4+; grafische Darstellung (kumulative Verteilungskurven); Listing für CD8+ und dem Verhältnis von CD4+ und CD8+</p> <p>HIV assoziierte Erkrankungen:</p> <p>Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p> <p>HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod):</p> <p>Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p> <p>Verträglichkeit/Sicherheit:</p> <p>Anzahl und Rate der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA kodiert</p> <p>Virologie:</p> <p>Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen: Anzahl und Raten; Listing</p> <p>Lebensqualität (EQ-5D):</p> <p>Anzahl und Rate der jeweiligen Einzelitems bzw. Analyse des Summscores zu den verschiedenen Studienzeitpunkten; Kovarianzanalyse für die Änderungen gegenüber Baseline (adjustierte Mittelwertdifferenzen); adjustiert nach: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HIV-</p>
-----	---	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1 RNA, Darunavir als Backbone ART, Baseline PSS _f bzgl. der Backbone ART und Baseline-Wert des Scores
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline HIV-1 RNA (u.a. \leq vs. $>$ 50.000 Kopien/ml) • Baseline CD4+ Zellzahl (u.a. $<$ vs. \geq Median) • Baseline CDC Kategorie (A, B oder C) • Ethnizität (u.a. Weiße, Nicht-Weiße) • Geschlecht • Alter • Region • Bekannte HIV-Risikofaktoren/Infektionsmodus • Weitere Subgruppen siehe statistischer Analyseplan (Abschnitt 8.3) <p>Post hoc wurden für die Erstellung dieses Nutzendossiers die dargestellten Endpunkte für folgende Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ($<$ vs. \geq 36 Jahre) • Geschlecht • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße) • Baseline HIV-1 RNA (\leq vs. $>$ 100.000 Kopien/ml)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table border="1" data-bbox="900 367 1378 600"> <tr> <td></td> <td>DTG 50mg qd</td> <td>RAL 400mg bid</td> </tr> <tr> <td>a)</td> <td>360</td> <td>364</td> </tr> <tr> <td>b) ITT-E / Safety</td> <td>357</td> <td>362</td> </tr> <tr> <td>c) mITT-E</td> <td>354</td> <td>361</td> </tr> </table> <p>Ein Zentrum wurde wegen GCP-Verstößen geschlossen und die bis dato randomisierten Patienten (DTG: 3 Pat., RAL: 1 Pat.) für die Analyse ausgeschlossen (mITT-E Kollektiv)</p>		DTG 50mg qd	RAL 400mg bid	a)	360	364	b) ITT-E / Safety	357	362	c) mITT-E	354	361
	DTG 50mg qd	RAL 400mg bid												
a)	360	364												
b) ITT-E / Safety	357	362												
c) mITT-E	354	361												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 26.10.2010 Ende: 04.02.2013 (letzter Patientenbesuch für Wochen 48)												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 48-wöchigen randomisierten Phase und ging anschließend in die Follow-Up Phase über.												
a: nach CONSORT 2010.														

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



- Ein Zentrum wurde wegen GCP-Verstößen geschlossen und die bis dato randomisierten Patienten (DTG: 3 Patienten, RAL: 1 Patient) für die Analyse ausgeschlossen (mITT-E Kollektiv)
- 13 Patienten, die DTG erhalten haben, brachen die Studie während der open-label-Phase ab und 3 Patienten, die RAL erhalten haben, brachen die Studie während dem RAL Bridging ab
- Definition der Patienten, die die Studie abgeschlossen haben: 1) Beenden der Studie nach der randomisierten Phase und keine Teilnahme an der Open-Label-Phase 2) Beenden der randomisierten Phase und Teilnahme und Beenden der Open-Label-Phase
- Schließt Patienten mit ein, die an der DTG Open-Label-Phase teilnehmen oder RAL als Überbrückung erhalten

Abbildung 103: Flowchart der Phase III-Studie ING111762 (SAILING)

Tabelle 4-406 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie die ING113086 (SPRING-2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Nachweis der antiviralen Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von DTG 50 mg im Vergleich zu einer zweimal täglichen Gabe von RAL 400 mg über 48 Wochen bei HIV-1 infizierten, nicht-vorbehandelten Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double dummy, aktiv-kontrollierte, parallel gruppierte, voll gepowerte Nichtunterlegenheits-Studie der Phase III; zweiarmig (DTG 50 mg, RAL 400 mg); Backbone-Medikation wurde vom Prüfarzt ausgewählt; Randomisierung im Verhältnis 1:1; Studiendauer: 96 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen:</p> <p>Amendment 1 (29.10.2010): Länderspezifisches Amendment für Großbritannien</p> <p>Amendment 2 (18.06.2009): Dieses Amendment beinhaltet den Verweis auf ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC), welches regelmäßig gezielte Sicherheitsinformationen überprüft. Zudem wurde für alle Patienten eine verpflichtende standardisierte hämatologische und klinisch-chemische Laboruntersuchung bei dem Woche 2-Besuch eingeführt. Kleinere Klarstellungen und Korrekturen wurden eingefügt.</p> <p>Amendment 3 (14.08.2009): Dieses Amendment erlaubte eine Änderung im Umgang mit Patienten, die ein laut Protokoll definiertes virologisches Versagen hatten. Weitere Follow-up-Untersuchungen wurden zu dem „Liver Chemistry Stopping criteria panel“ hinzugefügt.</p>
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1 infizierte, ART-naive Erwachsene älter als 18 Jahre; • Plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml bei Screening • ART-naiv ist definiert als ≤ 10 Tage an vorheriger Therapie mit einer antiretroviralen Substanz <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen; • Jegliche Evidenz für eine CDC Erkrankung der Kategorie C, ausgenommen das kutane Kaposi Sarkom, welches keine systemische Therapie zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs benötigt oder ein historisches oder gegenwärtiges CD4+ Zell-Level < 200 Zellen/mm³; • Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung definiert nach der Child-Pugh-Klassifikation (siehe Appendix 1 des Studienprotokolls); • Vorliegen einer bösartigen Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, außer dem kutanen Kaposi Sarkom, dem Basalzellkarzinom oder dem resezierten, nicht-invasivem kutanen Plattenepithelkarzinom; • Behandlung mit einer HIV-1 immuntherapeutischen Impfung bis zu 90 Tage vor dem Screening; oder Behandlung mit Strahlentherapie, zytotoxischen chemotherapeutischen Substanzen oder jeglichen Immunmodulatoren bis zu 28 Tage vor dem Screening; • Jegliche Hinweis auf eine primäre virale Resistenz bei dem Screening-Ergebnis oder, falls bekannt, bei jeglichem historischen Resistenz-Testergebnis; • Jede akute oder Grad 4 Auffälligkeit bei Laborergebnissen;
----	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alanine amino transferase (ALT) ≥ 5 Mal der Obergrenze des Normbereichs; • ALT $\geq 3x$ der Obergrenze des Normbereichs und Bilirubin $\geq 1.5x$ der Obergrenze des Normbereichs (mit $>35\%$ direktes Bilirubin); • Patient mit geschätzter Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel < 50 ml/min; • Kürzlich aufgetretene (≤ 3 Monate) obere gastrointestinale Blutung, ausgenommen von analer oder rektaler Blutung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (100 Zentren: 59 Europa (Spanien, Frankreich, Deutschland, Italien, UK), 19 USA, 11 Russland, 7 Kanada und 4 Australien); diagnostische Tests wurden im Zentrallabor (Quest Diagnostics, Valencia, CA, USA) und von Monogram Biosciences (San Francisco, CA, USA) durchgeführt; Sponsor: ViiV Healthcare, 980 Great West Road, Brentford, UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>DTG-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vormittagsdosierung: 1 RAL Placebo Tablette • Nachmittagsdosierung: 1 RAL Placebo Tablette • Einmal täglich: 1 DTG 50 mg Tablette und 1 Fix-Dosis duale NRTI-Tablette (ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg) <p>RAL-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vormittagsdosierung: 1 RAL 400 mg Tablette • Nachmittagsdosierung: 1 RAL 400 mg Tablette • Einmal täglich: 1 DTG Placebo Tablette und 1 Fix-Dosis duale NRTI-Tablette (ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg/200 mg)

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	

6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von DTG 50 mg einmal täglich zu RAL 400 mg zweimal täglich bei HIV-1 infizierten, nicht-vorbehandelten Patienten über einen Zeitraum von 48 Wochen.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit von DTG 50 mg zu RAL 400 mg über einen Zeitraum von 96 Wochen; • Vergleich der Verträglichkeit, Langzeit-Sicherheit und antiviralen und immunologischen Aktivität von DTG zu RAL im Verlauf der Zeit; • Beurteilung der Entwicklung von viralen Resistenzen bei Patienten mit virologischem Versagen; • Beschreibung der PK von DTG mittels einer „sparse PK sampling“-Strategie und einem Populations-Modellierungs-Ansatz; • Untersuchung der „exposure-response“-Beziehung von DTG (z.B. die Beziehung zwischen DTG Plasma Exposition und virologischem Ansprechen oder Auftreten von Nebenwirkungen); • Untersuchung des Einflusses von Patientencharakteristika (z.B. demographische Faktoren) und konkurrierenden Medikamenten auf PK-Parameter von DTG; • Untersuchung der Inzidenz von HIV-bezogenen Beschwerden bei Patienten, die mit DTG behandelt wurden verglichen mit Patienten, die mit RAL behandelt wurden im Verlauf der Zeit; • Untersuchung des Einflusses von Geschlecht, Rasse und/oder HIV-1-Subtyp auf das Ansprechen auf DTG und RAL im Verlauf der Zeit; • Untersuchung der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten, die
----	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit DTG und RAL behandelt wurden im Verlauf der Zeit.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Erfolgsrate (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) von 75% unter DTG und RAL wird der Einschluss von 394 Patienten pro Studienarm geplant, um bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 10% bei einem einseitigen 2,5% Signifikanzniveau eine Power von 90% zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	A priori waren Analysen nach 48 Wochen und nach 96 Wochen geplant. Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigner validierter Software (RANDALL)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA ≤ 100.000 Kopien/ml oder > 100.000 Kopien/ml und Verwendung von ABC/3TC oder TDF/FTC als Backbone NRTI.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigner validierter Software (RANDALL); Weitergabe der Zuteilungsnummer per Telefon an Studienzentrum; Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen wurden oral (Tabletten) eingenommen.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <50 Kopien/ml nach 48 bzw. 96 Wochen:</p> <p>Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem MSDF-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); adjustierte und nicht-adjustierte Differenzen in den Behandlungsarmen; adjustiert: stratifizierte Analyse (4 Strata nach Baseline HIV-1 RNA \leq/> 100.000 Kopie/ml und der Backbone ART ABC/3TC bzw. TDF/FTC) nach Cochran-Mantel-Haenszel; der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gilt, wenn das zweiseitige 95% Konfidenzintervall der adjustierten Behandlungsdifferenz (DTG minus RAL) oberhalb von -10% liegt.</p> <p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <400 Kopien/ml nach 48 bzw. 96 Wochen:</p> <p>Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem MSDF-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); nicht-adjustierte Differenzen in den Behandlungsarmen</p> <p>Virologie:</p> <p>Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen: Anzahl und Raten; Listing</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahlen zu Woche 48 bzw. 96:</p> <p>Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (kumulative Verteilungskurven); Listing für CD8+ und dem Verhältnis von CD4+ und CD8+</p> <p>HIV assoziierte Erkrankungen:</p> <p>Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p> <p>HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod):</p> <p>Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p> <p>Verträglichkeit/Sicherheit:</p> <p>Anzahl und Rate der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA kodiert</p>
-----	---	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>Lebensqualität (EQ-5D): Anzahl und Rate der jeweiligen Einzelitems bzw. Analyse des Summscores zu den verschiedenen Studienzeitpunkten; Kovarianzanalyse für die Änderungen gegenüber Baseline (adjustierte Mittelwertdifferenzen); adjustiert nach: Baseline HIV-1 RNA, Backbone ART, Alter, Geschlecht, Ethnizität und Baseline-Wert des Scores</p>												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline HIV-1 RNA (\leq vs. $>$ 100.000 Kopien/ml bzw. feinere Abstufungen s. statistischer Analysenplan Abschnitt 8.3) • Backbone ART (ABC/3TC, TDF/FTC) • Baseline CD4+ Zellzahl ($<$ vs. \geq 350 bzw. feinere Abstufungen s. statistischer Analysenplan Abschnitt 8.3) • Baseline CDC Kategorie (A, B oder C) • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße) • Geschlecht • Land • Bekannte HIV-Risikofaktoren/Infektionsmodus 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</p> <table border="1" data-bbox="900 1675 1378 1897"> <thead> <tr> <th></th> <th>DTG 50mg qd</th> <th>RAL 400mg bid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>413</td> <td>414</td> </tr> <tr> <td>b) ITT-E / Safety</td> <td>411</td> <td>411</td> </tr> <tr> <td>c) ITT-E / Safety</td> <td>411</td> <td>411</td> </tr> </tbody> </table>		DTG 50mg qd	RAL 400mg bid	a)	413	414	b) ITT-E / Safety	411	411	c) ITT-E / Safety	411	411
	DTG 50mg qd	RAL 400mg bid												
a)	413	414												
b) ITT-E / Safety	411	411												
c) ITT-E / Safety	411	411												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 19.10.2010 Ende: 31.01.2013 (Datenbankschluss für 96-Wochen-Analyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 96-wöchigen randomisierten Phase und ging anschließend in die Follow-Up Phase über.
a: nach CONSORT 2010.		

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

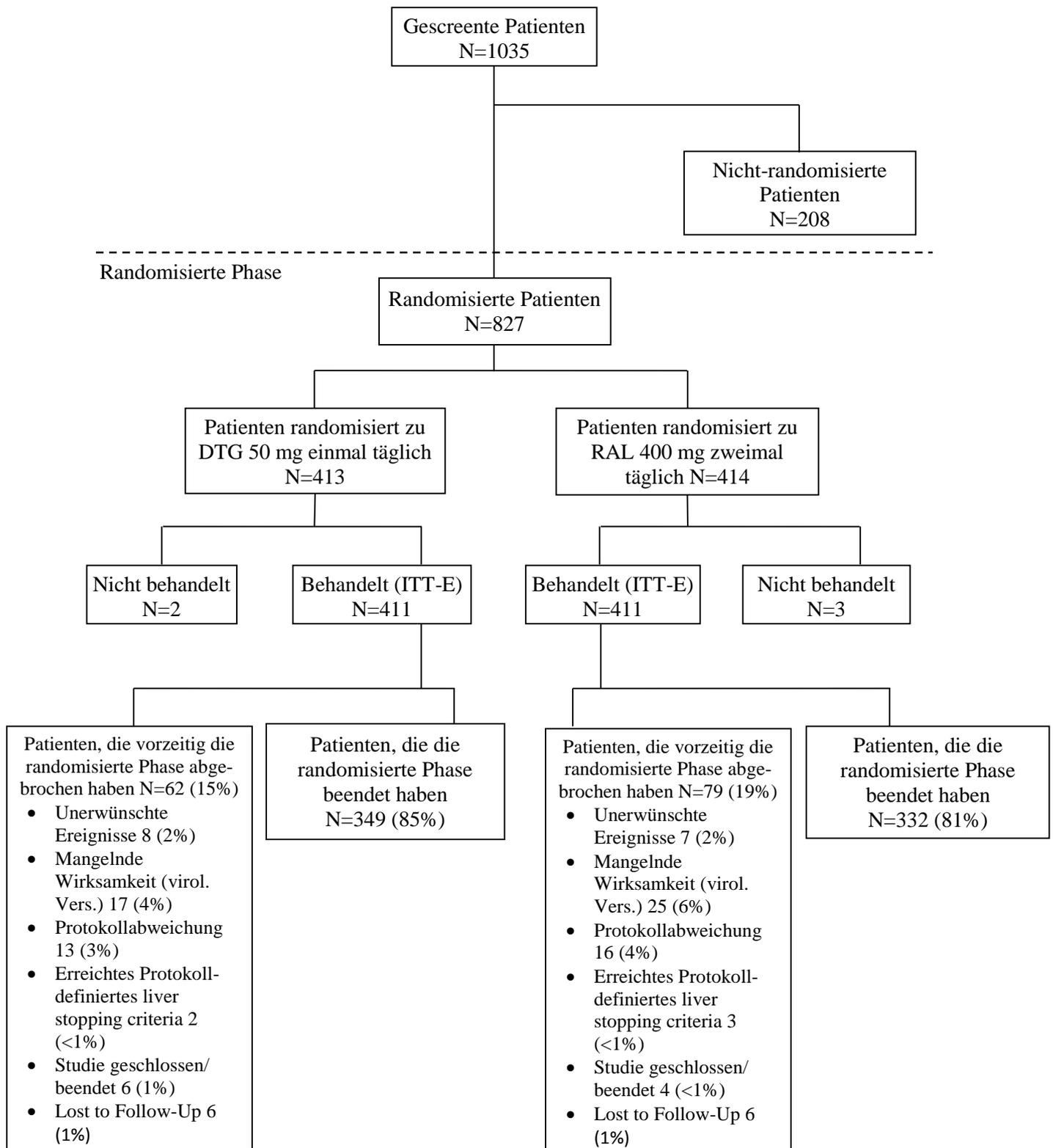


Abbildung 104: Flowchart der Phase III-Studie ING113086 (SPRING-2)

Tabelle 4-407 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING114915 (FLAMINGO)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Nachweis der nicht-unterlegenen antiviralen Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von DTG 50 mg im Vergleich zu einer einmal täglichen Gabe von DRV+RTV 800 mg+100 mg über 48 Wochen bei HIV-1 infizierten, nicht-vorbehandelten Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, open-label, aktiv-kontrollierte, parallel gruppierte Nichtunterlegenheits-Studie der Phase IIIb; zweiarmig (DTG 50 mg, DRV+RTV 800 mg+100 mg); Randomisierung im Verhältnis 1:1; Studiendauer: 96 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen:</p> <p>Amendment 1 (15.08.2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Child-Pugh-Klassifikation zu der Zeit und Ereignis Tabelle • Hinzufügen der Hautausschlags-Toxizität zu den Studienabbruch-Kriterien • EudraCT Nummer-Korrektur • Verwendung von Health Outcomes-Instrumenten nur in Ländern, in denen eine Übersetzung verfügbar ist • Hinzufügen eines EKG bei Woche 48 • Hinzufügen der PSRAE-Formulars • Hinzufügen von Informationen bezüglich Hautausschlag verbunden mit DTG • Hinzufügen von Text bezüglich des Snapshot-Algorithmus und Wechsel der Background-Therapie und Aktualisierung der Verfügbarkeit von Studienergebnissen. <p>Amendment 2 (18.06.2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung von Sponsor-Informationen • Korrektur der Ausschlusskriterien-Nummerierung und von Schreibfehlern.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1 infizierte Erwachsene älter als 18 Jahre; • Screening Plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml; • ART-naiv (≤ 10 Tage an vorheriger Therapie mit einer antiretroviralen Substanz) <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen; • Jegliche Evidenz für eine CDC Erkrankung der Kategorie C, ausgenommen das kutane Kaposi Sarkom, welches keine systemische Therapie benötigt oder ein historisches oder gegenwärtiges CD4+ Zell-Level < 200 Zellen/mm³; • Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung (Klasse B oder C) definiert nach der Child-Pugh-Klassifikation (siehe Appendix 1 des Studienprotokolls); • Vorhersehbare Notwendigkeit einer Hepatitis C Virus (HCV)-Behandlung während der Studie; • Vorliegen einer bösartigen Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, außer dem kutanen Kaposi Sarkom, dem Basalzellkarzinom oder dem resezierten, nicht-invasivem kutanen Plattenepithelkarzinom; • Behandlung mit einer HIV-1 immuntherapeutischen Impfung bis zu 90 Tage vor dem Screening; oder Behandlung mit Strahlentherapie, zytotoxischen chemotherapeutischen Substanzen oder jeglichen Immunmodulatoren bis zu 28 Tage vor dem Screening; • Jegliche Hinweis auf eine primäre virale Resistenz bei dem Screening-Ergebnis oder, falls bekannt, bei jeglichem historischen Resistenz-Testergebnis;
----	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jede akute oder Grad 4 Auffälligkeit bei Laborergebnissen; • Alanine amino transferase (ALT) ≥ 5 Mal der Obergrenze des Normbereichs; • ALT $\geq 3x$ der Obergrenze des Normbereichs und Bilirubin $\geq 1.5x$ der Obergrenze des Normbereichs (mit $>35\%$ direktes Bilirubin); • Patient mit geschätzter Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel <50 ml/min; • Kürzlich aufgetretene (≤ 3 Monate) obere gastrointestinale Blutung, ausgenommen von analer oder rektaler Blutung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (64 Zentren: 25 Europa (Spanien, Frankreich, Deutschland, Italien, Rumänien, Schweiz), 31 USA, 5 Russland und 3 Puerto Rico); diagnostische Tests wurden im Zentrallabor (Quest Diagnostics, Valencia, CA, USA) und von Monogram Biosciences (San Francisco, CA, USA) durchgeführt; Sponsor: ViiV Healthcare, 980 Great West Road, Brentford, UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>DTG-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einmal täglich: 1 DTG 50 mg Tablette und 1 Fix-Dosis duale NRTI-Tablette (ABC/3TC oder TDF/FTC) <p>DRV+RTV-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einmal täglich: DRV (2 x 400 mg Tabletten), RTV (1 x 100 mg Tablette) und 1 Fix-Dosis duale NRTI-Tablette (ABC/3TC oder TDF/FTC) mit Essen
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Nachweis der nicht-unterlegenen antiviralen Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe von DTG 50 mg im Vergleich zu einer einmal täglichen Gabe von DRV+RTV 800 mg+100 mg über 48 Wochen bei HIV-1 infizierten, nicht-vorbehandelten Patienten.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der antiviralen Wirksamkeit von DTG zu DRV+RTV über einen Zeitraum von 96 Wochen; • Vergleich des Einflusses von DTG und DRV+RTV auf die Nüchtern-Glukose und –Lipide im Verlauf der Zeit; • Vergleich der Änderung beim Symptom Distress Score bei Patienten, die mit DTG und DRV+RTV behandelt wurden im Verlauf der Zeit; • Vergleich der Änderung beim Utility-Score, der Behandlungszufriedenheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten, die mit DTG und DRV+RTV behandelt wurden im Verlauf der Zeit; • Vergleich der Verträglichkeit, Langzeit-Sicherheit, Inzidenz der HIV-bedingten Leiden und der antiviralen und immunologischen Aktivität von DTG zu RAL im Verlauf der Zeit; • Beurteilung der Entwicklung von viralen Resistenzen bei Patienten mit virologischem Versagen; • Untersuchung des Einflusses von Patientencharakteristika (z.B. demographische Faktoren, HIV-1-Subtyp) auf das Ansprechen auf DTG und DRV+RTV im Verlauf der Zeit;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Erfolgsrate (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) von jeweils 80% unter DTG und DRV+RTV wird der Einschluss von 234 Patienten pro Studienarm geplant, um bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 12% bei einem einseitigen 2,5% Signifikanzniveau eine Power von 90% zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	A priori waren Analysen nach 48 Wochen und nach 96 Wochen geplant. Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA ≤ 100.000 Kopien/ml oder > 100.000 Kopien/ml und Verwendung von ABC/3TC oder TDF/FTC als Backbone NRTI.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung via GlaxoSmithKlines eigener validierter Software; Weitergabe der Zuteilungsnummer per Telefon an Studienzentrum; Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral
11	Verblindung	

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war eine Open-Label-Studie. Somit wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen wurden oral (Tabletten) eingenommen, mit dem Unterschied, dass im DRV+RTV-Arm zwei Tabletten mehr einzunehmen waren.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <50 Kopien/ml nach 48 bzw. 96 Wochen:</p> <p>Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem MSDF-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); adjustierte und nicht-adjustierte Differenzen in den Behandlungsarmen; adjustiert: stratifizierte Analyse (4 Strata nach Baseline HIV-1 RNA \leq/$>$ 100.000 Kopine/ml und der Backbone ART ABC/3TC bzw. TDF/FTC) nach Cochran-Mantel-Haenszel; der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gilt, wenn das zweiseitige 95% Konfidenzintervall der adjustierten Behandlungsdifferenz (DTG minus RAL) oberhalb von -10% liegt.</p> <p>Zeit bis zum virologischen Ansprechen:</p> <p>Kaplan-Meier-Kurven für das Ansprechen bzgl. des Schwellenwerts 50 Kopien/ml; generalisierter Wilcoxon-Test</p> <p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <400 Kopien/ml nach 48 bzw. 96 Wochen:</p> <p>Anzahl und Rate der Patienten pro Behandlungsgruppe gemäß dem MSDF-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); nicht-adjustierte Differenzen in den Behandlungsarmen</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der HIV-1 RNA Werte (\log_{10} Kopien/ml) im Studienverlauf:</p> <p>Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (individuelle Patientenverläufe)</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahlen zu Woche 48 bzw. 96:</p> <p>Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (kumulative Verteilungskurven); Listing für CD8+ und dem Verhältnis von CD4+ und CD8+</p> <p>Virologie:</p> <p>Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen: Anzahl und Raten; Listing</p> <p>HIV assoziierte Erkrankungen:</p>
-----	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p> <p>HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod):</p> <p>Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten; Listing</p> <p>Verträglichkeit/Sicherheit:</p> <p>Anzahl und Rate der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA kodiert</p> <p>Lebensqualität (EQ-5D und SDM):</p> <p>Anzahl und Rate der jeweiligen Einzelitems bzw. Analyse der Summenscores zu den verschiedenen Studienzeitpunkten; Kovarianzanalyse für die Änderungen gegenüber Baseline (adjustierte Mittelwertdifferenzen); adjustiert nach: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HIV-1 RNA, Backbone-ART und Baseline-Wert des jeweiligen Scores</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline HIV-1 RNA (\leq vs. $>$ 100.000 Kopien/ml bzw. feinere Abstufungen s. statistischer Analysenplan Abschnitt 8.3) • Backbone ART (ABC/3TC, TDF/FTC) • Kombination der beiden obigen Kriterien (vier Strata) • Baseline CD4+ Zellzahl (<200, 200 bis <350, ≥ 350 bzw. feinere Abstufungen s. statistischer Analysenplan Abschnitt 8.3) • Baseline CDC Kategorie (A, B oder C) • Ethnizität (Weiße, Nicht-Weiße bzw. afrikanische vs. nicht-afrikanische Herkunft) • Geschlecht • Alter (< 36 vs. ≥ 36 Jahre bzw. < 50 vs. ≥ 50 Jahre) • Land • Bekannte HIV-Risikofaktoren/Infektionsmodus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DTG 50mg qd</th> <th>DRV+RTV 800/100mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>243</td> <td>245</td> </tr> <tr> <td>b) ITT-E/Safety</td> <td>243</td> <td>242</td> </tr> <tr> <td>c) mITT-E/mSafety</td> <td>242</td> <td>242</td> </tr> </tbody> </table>		DTG 50mg qd	DRV+RTV 800/100mg	a)	243	245	b) ITT-E/Safety	243	242	c) mITT-E/mSafety	242	242
	DTG 50mg qd	DRV+RTV 800/100mg												
a)	243	245												
b) ITT-E/Safety	243	242												
c) mITT-E/mSafety	242	242												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer: Beginn: 28.10.2011 48-Wochen Analyse: 22.04.2013 (letzter Patientenbesuch 48-Wochen-Analyse)</p>												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zur 48-Wochen Auswertung und ist noch nicht abgeschlossen.												
a: nach CONSORT 2010.														

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

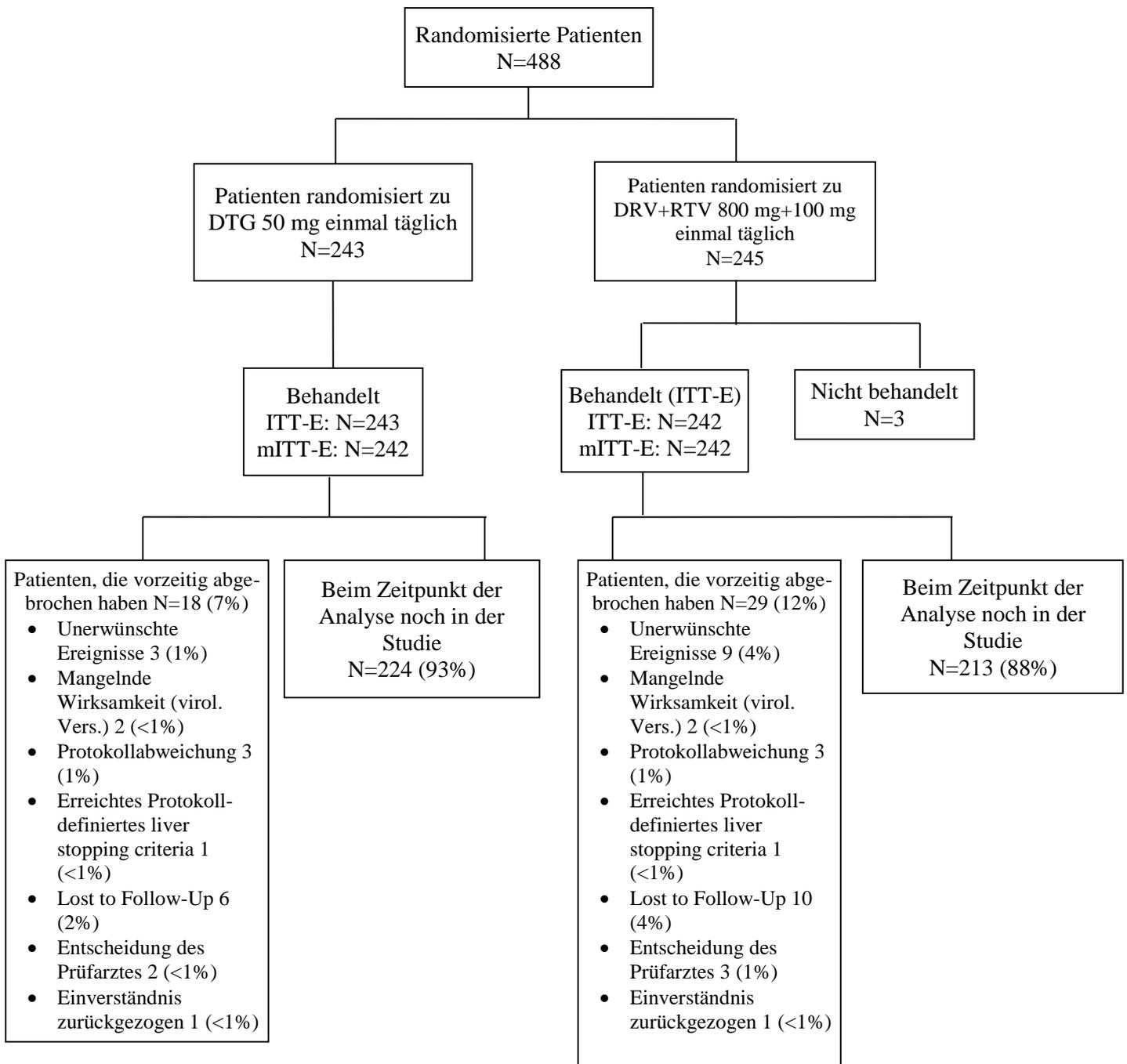


Abbildung 105: Flowchart der Phase IIIb-Studie ING114915 (FLAMINGO)

Tabelle 4-408 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ING112961 (VIKING-Pilot)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der kurzfristigen antiviralen Wirksamkeit von DTG + vorab erfolgloser Background-Therapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, einarmige, open-label, sequentielle Kohorten-Studie der Phase IIb; einarmig (DTG 50 mg zweimal täglich + vorab erfolglose Background-Therapie); Studiendauer: 48 Wochen.

<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Relevante Änderungen:</p> <p>Amendment 1 (14.07.2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme der finalen Zusammenfassung der 9-Monate Affen-Toxikologie-Daten; • Aktualisierung der Studiendesign-Diskussions-Sektion basierend auf den Toxikologie-Daten; • Klarstellung der Definition der Evidenz für Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen als Eignungskriterium; • Hinzufügen eines Einschlusskriteriums; • Hinzufügen des Resistenz-Tests am Tag 1 in die „time and event“-Tabelle mit einer korrespondierenden Aktualisierung der viralen Genotyp und Phenotyp-Sektion; • Aktualisierung der Voraussetzungen für die PBMC-Sammlung in der „time and event“-Tabelle; • Klarstellung des Zeitpunkts der pre-dose PK-Proben und • Korrektur der Spezifikation der Verwendung von Etravirine in einer Sektion des Protokolls. <p>Amendment 2 (16.09.2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Instruktionen für den Schwangerschaftstest am Tag 1, um den Urin-Schwangerschaftstest hinzuzufügen und • Ergänzung der Richtlinie und der Empfehlung für den Zeitpunkt der Influenza-Impfung. <p>Amendment 3 (29.04.2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des potentiellen Nutzens einer Erhöhung der DTG-Dosis • Ausführliche Beschreibung der Aufnahme einer zusätzlichen Patienten-Kohorte (Cohort II), die
------------------	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>DTG 50 mg zweimal täglich bekommt;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Dosis-Rationalen und eines PK/PD-Modells, um die erhöhte Dosis von DTG zu unterstützen, zusammen mit vorläufigen Daten der ING112961-Studie zur Kohorte I (50 mg), Sicherheits-Daten der ING112276-Studie und vorläufigen Daten der ING111856-Studie (QT-Studie). <p>Amendment 4 (26.08.2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Studien-Sponsors zu ViiV Healthcare; • Aktualisierung der Sicherheits-Daten von der ING112276-Studie und der Kohorte I der ING112961-Studie; • Spezifikation zusätzlicher Urin-Analysen und • Herausnahme der Verwendung von chronischen NSAID aus der Liste verbotener Medikamente. <p>Amendment 5 (29.08.2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlaubnis andauernd behandelter Patienten der Kohorte I DTG 50 mg zweimal täglich nach dem Woche 96-Besuch einzunehmen; • Wirksamkeits- und Sicherheits-Informationen der Kohorte II wurden dargestellt und • Aktualisierung der Liste verbotener Medikamente und des Toxizitäts-Management.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening Plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml; • Aktuelles oder vorangegangenes virologisches Versagen auf RAL; • Genotypische RAL Resistenz bei dem Screening-Genotyp; • Dokumentierte genotypische oder phenotypische Resistenz auf mindestens jeweils ein Medikament von drei oder mehr aller zugelassenen Klassen von antiretroviralen Substanzen (inklusive INIs); • Älter als 18 Jahre. <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive CDC Erkrankung der Kategorie C; • Derzeitige Einnahme oder vorherzusehender Bedarf an EFV,NVP,FPV/RTV oder TPV/RTV während der funktionalen Monotherapie- oder Kombinations-Phase der Studie; • Erfordernis der Einnahme von ETV innerhalb von 15 Tagen vor dem Start mit der Behandlung mit DTG oder zusammen mit DTG, es sei denn, ETV wird zusammen mit LPV/RTV oder DRV/RTV verabreicht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (16 Zentren in Spanien, Frankreich, Italien, Kanada und USA); diagnostische Tests wurden im Zentrallabor (Quest Diagnostics, Van Nuys, CA, USA) und von Monogram Biosciences (San Francisco, CA, USA) durchgeführt; Sponsor: ViiV Healthcare, 980 Great West Road, Brentford, UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>DTG-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einmal täglich: 1 DTG 50 mg Tablette + vorab erfolglose Background-Therapie
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der kurzfristigen antiviralen Wirksamkeit von DTG + vorab erfolgloser Background-Therapie.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der kurzfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von DTG + vorab erfolgloser Background-Therapie. • Untersuchung der Inzidenz an genotypischer und phenotypischer Cross-Resistenzen auf DTG am Tag 1 und des Einflusses von Baseline-Resistenz auf das Behandlungs-Ansprechen. • Untersuchung des Effekts von DTG und optimierter Background-Therapie (OBR) auf ausgewählte virologische und immunologische Marker für die HIV-1-Infektion im Verlauf der Zeit. • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von DTG+OBR im Verlauf der Zeit. • Untersuchung der steady-state Plasma Pharmakokinetik (PK) von DTG am Tag 10, Woche 4 und Woche 24. • Untersuchung des Verhältnisses zwischen DTG PK-Messungen und antiviraler Aktivität und/oder unerwünschten Ereignissen und Beurteilung des Effekts von Patienten-Charakteristika (z.B. Demographie, Baseline HIV RNA, Baseline Resistenz auf DTG und phenotypischer Sensitivitäts-Score der OBR) auf die PK, Pharmakodynamik (PD) und auf das PK/PD-Verhältnis. • Untersuchung der durch die Behandlung entstehenden viralen Resistenzmuster und der potentiellen Beziehung zum Behandlungsergebnis.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl für die Kohorte II dieser einarmigen Pilotstudie basiert auf Kriterien der Durchführbarkeit und der allgemeinen Untersuchung von Sicherheit, virologischem Ansprechen und Pharmakokinetik. Der Einschluss von 20 Patienten führt zu einer Power von ca. 80%, einen Unterschied von 30% (Nullhypothese: 10% Non-Responder, Alternativhypothese: 40% Non-Responder) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% zu erkennen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Folgende Analysen wurden durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Tag 11 • Woche 24 • Woche 48 Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, wodurch keine Randomisierung stattgefunden hat.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (s. 8a).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (s. 8a).
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 zutreffend (s. 8a).
11	Verblindung	

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war eine Open-Label-Studie. Somit wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Anteil der Patienten zu Tag 11 mit HIV-1 RNA <400 Kopien/ml bzw. mind. 0,7 log₁₀ Kopien/ml unter dem Baselinewert: Anzahl, Rate sowie exakte 95% Konfidenzintervall der Patienten</p> <p>Änderungen seit Baseline der HIV-1 RNA Werte (log₁₀ Kopien/ml) zu Tag 11 und im Studienverlauf: LOCF; Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (Boxplots, kumulative Verteilungskurven, individuelle Patientenverläufe)</p> <p>Anteil der Patienten mit HIV-1 RNA <50 oder <400 Kopien/ml im Studienverlauf: Anzahl und Rate der Patienten gemäß dem TLOVR-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); grafische Darstellung</p> <p>Anteil der Patienten mit virologischem Versagen im Studienverlauf: Anzahl und Rate der Patienten zu den jeweiligen Studienzeitpunkten; grafische Darstellung</p> <p>Zeit bis zum virologischen Ansprechen: Kaplan-Meier-Kurven für das virologische Ansprechen gemäß TLOVR-Algorithmus bzgl. der Schwellenwerte 50 bzw. 400 Kopien/ml</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ Zellzahlen zu verschiedenen Studienzeitpunkten: Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; grafische Darstellung (Boxplots)</p> <p>Virologie: Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen: Anzahl und Raten; Listing</p> <p>HIV assoziierte Erkrankungen: Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten</p> <p>HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod): Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten</p> <p>Verträglichkeit/Sicherheit:</p>
-----	---	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		Anzahl und Rate der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA kodiert								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppenmerkmale geplant: <ul style="list-style-type: none"> • Baseline HIV-1 RNA • Baseline Fold Change (FC) in 50% Inhibitionskonzentration (IC50) • Baseline CD4+ Zellzahl • PSS_f • PSS_p • GSS 								
Resultate										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)									
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table border="1" data-bbox="896 1012 1227 1211"> <tr> <td></td> <td>DTG 10mg bid</td> </tr> <tr> <td>a)</td> <td>nicht zutreffend</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>24</td> </tr> </table>		DTG 10mg bid	a)	nicht zutreffend	b)	24	c)	24
	DTG 10mg bid									
a)	nicht zutreffend									
b)	24									
c)	24									
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle								
14	Aufnahme / Rekrutierung									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 27.05.2010 (Kohorte II) Ende: 02.11.2011 (Datenbankschluss für 48-Wochen-Analyse)								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zur 48-Wochen Analyse (Kohorte II).								
a: nach CONSORT 2010.										

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

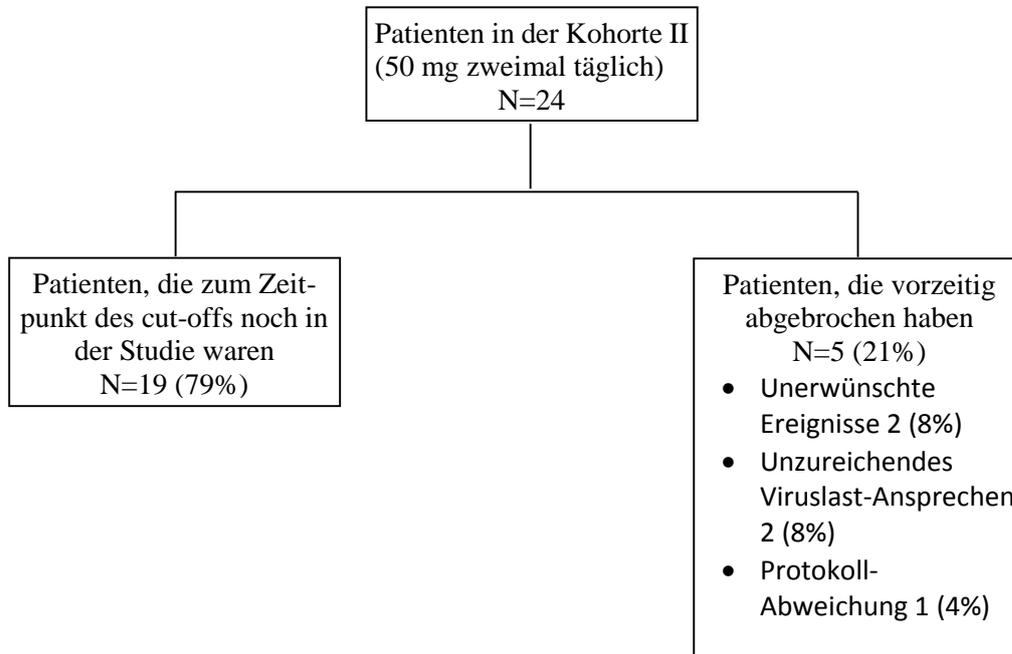


Abbildung 106: Flowchart der Phase IIb-Studie ING112961 (VIKING-Pilot)

Tabelle 4-409 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING112574 (VIKING-3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Ziele: <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit von DTG 50 mg BID zusammen mit vorab erfolgloser Background-Therapie bis Tag 8 und anschließend mit optimierter Background-Therapie (OBR), die mindestens eine voll aktive Substanz enthält bis Woche 24 bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten, die zuvor ein virologisches Versagen auf ein INI beinhaltendes Regime hatten. • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von DTG 50 mg BID mit Background ART im Verlauf der Zeit.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, einarmige, open-label Phase III-Studie; einarmig (DTG 50 mg zweimal täglich + 7 Tage vorab erfolglose Background-Therapie/OBR ab Tag 8); Studiendauer: 24 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Relevante Änderungen: Amendment 1 (07.09.2011): <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung des statistischen Algorithmus (MSDF); • Bereitstellung einer Richtlinie zur Verwendung von Entecavir; • Hinzufügen von Warn-Text zur Sektion der erlaubten Medikamente und der nicht-medikamentösen Therapie; • Hinzufügen von Rifapentine zur Liste erlaubter Medikamente inklusive zusätzlicher Anleitung; • Änderung des Managements von Patienten mit einer Abnahme der Nierenfunktion; • Hinzufügen einer Sektion zum Hautausschlag-Management; • Hinzufügen von ATV zu dem Ausnahme-Statement im Appendix 3: Child-Pugh-Klassifikation; • Korrektur von Schreibfehlern und kleinere Änderungen.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient hat eine dokumentierte HIV-1-Infektion mit einem Plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 Kopien/ml bei Screening. • Patient ist ART-erfahren und stabil auf ART seit mindestens einem Monat vor dem Screening und bis Tag 1 (mit der Ausnahme von Etravirine [ETR], Efavirenz [EFV] und Nevirapine [NVP] wie im Ausschlusskriterium 11 des Protokolls beschrieben). • Patient ist INI-erfahren, aber DTG-unerfahren und: <ul style="list-style-type: none"> ○ hat entweder aktuell ein virologische Versagen unter RAL oder EVG ○ oder ○ hatte ein virologisches Versagen unter RAL oder EVG (mit dokumentierter genotypischer und/oder phenotypischer INI-Resistenz bei dem Zeitpunkt des Versagens) und hat aktuell ein Behandlungsversagen unter nachfolgendem Regime. • Patient ist befallen von einem Virus mit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Evidenz für eine genotypische Resistenz gegen RAL und/oder EVG bei dem Screening-Resistenztest und/oder ○ Evidenz für eine phenotypische Resistenz gegen RAL bei dem Screening-Resistenztest <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ohne Evidenz für eine Resistenz bei Screening aber mit einer dokumentierten historischen
----	--	--

		<p>genotypischen und/oder phenotypischen Resistenz gegen RAL und/oder EVG zum Zeitpunkt des vorherigen INI virologischen Versagens.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte genotypische oder phenotypische Resistenz auf mindestens jeweils ein Medikament von drei oder mehr aller zugelassenen Klassen von ART – N(t)RTIs, NNRTIs, Pis, Fusions-Inhibitoren, Co-Rezeptor-Inhibitoren, basierend auf genotypischen/phenotypischen Daten bei Screening und/oder aus der Vergangenheit. <ul style="list-style-type: none"> ○ Evidenz für Resistenzen bei Screening und/oder Vorhandensein von historischen NRTI-, NNRTI- und PI-Genotypen, welche gemäß der Leitlinie der Internationalen AIDS Gesellschaft (IAS) als das Auftreten von primären Mutationen definiert sind. Historische Phenotypen wurden nur in der Abwesenheit von korrespondierenden genotypischen Daten akzeptiert. Die Resistenz gegen CCR5-Antagonisten (MVC) wurde für den Zweck dieses Einschlusskriteriums definiert als die Feststellung eines tropischen CXCR4-Virus mittels Trofile-Probe, z.B. ein Tropismus-Ergebnis eines CXCR4 oder duales/gemischtes CCR5/CXCR4. • Patient muss basierend auf dem Screening Monogram
--	--	--

		<p>Resistenztest-Ergebnis in der Lage sein mindestens ein voll-aktives Medikament in der OBR (um eine OSS ≥ 1 sicherzustellen) von Tag 8 an verabreicht zu bekommen.</p> <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Evidenz für eine aktive CDC Erkrankung der Kategorie C. Von dieser Definition ausgenommen ist das kutane Kaposi Sarkom, welches keine systemische Therapie benötigt oder ein gegenwärtiges CD4+ Zell-Level von < 200 Zellen/mm³ aufweist (z.B. Patienten mit einem kutanen KS oder < 200 Zellen/mm³ sind für den Einschluss geeignet). • Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nach der Child-Pugh-Klassifikation (siehe Appendix 3 des Protokolls). • Vorhersehbarer Bedarf einer Hepatitis C-Therapie während der ersten 24 Wochen der Studie. • Kürzliches Vorliegen (≤ 3 Monate) einer oberen gastrointestinalen Blutung, ausgenommen anale oder rektale Blutungen. • Vergangene oder bestehende Allergie oder Unverträglichkeit gegen die Studienmedikamente oder deren Komponenten oder Medikamente derselben Klasse. • Vorliegen einer bösartigen Krebserkrankung oder zurückliegende, bösartige Krebserkrankung innerhalb der letzten 6 Monate, außer dem kutanen Kaposi Sarkom, dem Basalzellkarzinom oder dem resezierten, nicht-invasivem kutanen Plattenepithelkarzinom; andere bösartige Krebserkrankungen bedürfen der Übereinkunft von Prüfarzt und studienmedizinischem Monitor, um den Patienten einzuschließen. Patienten mit einer früheren analen
--	--	---

		<p>intraepitheliale Neoplasie (AIN) oder zervikalen intraepitheliale Neoplasie (CIN) können in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p><i>Ausgeschlossene Behandlungen vor dem Screening oder Tag 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit einer HIV-1 immuntherapeutischen Vakzine innerhalb von 90 Tage vor Screening. • Behandlung mit Strahlentherapie, zytotoxischen, chemotherapeutischen Substanzen oder jeglichen Immunmodulatoren innerhalb von 28 Tagen vor Screening. • Behandlung mit jeglicher Substanz mit dokumentierter Aktivität gegen HIV-1 in vitro/vivo innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, außer lizensierter ART. Eine Ausnahme bildet in angemessenen klinischen Situationen die Einnahme von Entecavir für die Behandlung von Hepatitis B (z.B. vorige Unverträglichkeit gegen Tenofovir (TDF), virale Resistenz gegen Lamivudine [3TC] oder Emtricitabine [FTC]) nach Abstimmung und Übereinkunft zwischen Prüfarzt und dem medizinischen Studienmonitor. • Therapie mit ETR, EFV oder NVP innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (ETR darf nur zusammen mit Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) oder Darunavir/Ritonavir (DRV/r) angewendet werden). • Therapie mit Tipranavir/Ritonavir (TPV/r), Fosamprenavir (FPV) oder FPV/r innerhalb von 28 Tagen vor Screening. • Exposition mit einem experimentellen Medikament oder einer experimentellen Impfung entweder innerhalb 28 Tage, 5
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Halbwertszeiten der Testsubstanz oder zwei Mal der Dauer der biologischen Wirkung der Testsubstanz, was immer am längsten ist, vor Verabreichung der ersten Dosis des Prüfmedikaments.</p> <p><i>Ausschließende Laborwerte oder klinische Beurteilungen bei Screening:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche verifizierten Grad 4-Laborabnormalitäten, mit der Ausnahme von Grad 4 lipiden (gesamter Cholesterol, Triglyceride, Lipoprotein hoher Dichte [HDL] Cholesterol, Lipoprotein geringer Dichte [LDL] Cholesterol) Abnormalitäten. Eine einmalige Wiederholung des Tests ist während der screening-Periode erlaubt, um das Ergebnis zu verifizieren. • Jegliche akute Laborabnormalität, weswegen der Patient aus Sicht des Prüfarztes nicht für eine Studie mit einer Prüfsubstanz in Frage kommt. • Alanine Aminotransferase (ALT) > 5 Mal der Obergrenze des Normbereichs. • ALT $\geq 3x$ der Obergrenze des Normbereichs und Bilirubin $\geq 1.5x$ der Obergrenze des Normbereichs (mit >35% direktes Bilirubin).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (27 Zentren in Europa, 35 in USA, 3 in Kanada)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Funktionale Monotherapie-Phase (Tag 1 bis 7):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweimal täglich 1 DTG 50 mg Tablette + vorab erfolglose Background-Therapie <p>Optimierte Phase (Tag 8 bis mindestens Woche 24):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweimal täglich 1 DTG 50 mg Tablette + optimierte Background-Therapie
6	Zielkriterien	

6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit von DTG 50 mg BID zusammen mit vorab erfolgloser Background-Therapie bis Tag 8 und anschließend mit optimierter Background-Therapie (OBR), die mindestens eine voll aktive Substanz enthält bis Woche 24 bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten, die zuvor ein virologisches Versagen auf ein INI beinhaltendes Regime hatten. • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von DTG 50 mg BID mit Background ART im Verlauf der Zeit. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der antiviralen und immunologischen Aktivität von DTG im Verlauf der Zeit. • Untersuchung des Einflusses von verschiedenen Baseline INI genotypischen Resistenzmustern und Phenotyp auf das Behandlungsansprechen (kurz- und langfristig) mit DTG. • Beschreibung der Post-Baseline auftretenden viralen Resistenz bei Patienten mit virologischem Versagen. • Beschreibung der PK von DTG mittels einer „sparse PK sampling“-Strategie und einem Populations-Modellierungs-Ansatz. • Untersuchung des Effekts von Patientencharakteristika (z.B. demographische Faktoren) und konkurrierenden Medikamenten als Kovariate auf pharmakokinetische Parameter von DTG. • Untersuchung des Einflusses von Tag 1 Kovariaten (z.B. Demographie, HIV RNA, Resistenz gegen DTG, übergreifender Susceptibility-Score von Background ART) und PK auf Behandlungsansprechen (z.B.
----	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		antivirale Aktivität, Resistenzentwicklung und/oder unerwünschte Ereignisse) mittels multivariater Modelle.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde geplant 100 Patienten einzuschließen. Unter Annahme einer Erfolgsrate (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) von 80% zu Woche 24 und einem Standardfehler von 4% wird somit ein 95%-Konfidenzintervall von 72% - 88% erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Folgende Analysen wurden durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Woche 24 • Woche 48 Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie war einarmig, wodurch keine Randomisierung stattgefunden hat.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (s. 8a).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (s. 8a).
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 zutreffend (s. 8a).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war eine Open-Label-Studie. Somit wurde keine Verblindung vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Mittlere Änderung seit Baseline der HIV-1 RNA Werte (log₁₀ Kopien/ml) zu Tag 8: LOCF; Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen; Einstichproben-t-Test</p> <p>Anteil der Patienten zu Woche 24 und im Studienverlauf mit HIV-1 RNA <50 bzw. < 400 Kopien/ml: Anzahl und Rate der Patienten gemäß dem MSDF-Algorithmus (s. Operationalisierung in Abschnitt 4.3. dieses Dossiers); graphische Darstellung</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der HIV-1 RNA Werte (log₁₀ Kopien/ml) zu Tag 8 und zu verschiedenen Studienzeitpunkten: Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen (LOCF- und Observed Case-Analyse); grafische Darstellung</p> <p>Absolute Werte und Änderungen seit Baseline der CD4+ und CD8+ Zellzahlen im Studienverlauf: Übersichtstabellen mit den gängigen statistischen Kennzahlen für stetige Variablen (LOCF- und Observed Case-Analyse): CD4+, CD8+ und das Verhältnis von CD4+ zu CD8+; grafische Darstellung</p> <p>Virologie: Inzidenz genotypischer und phänotypischer Resistenzen: Anzahl und Raten; Listing</p> <p>HIV assoziierte Erkrankungen: Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten</p> <p>HIV-Progress (Entwicklung CDC Klasse C Erkrankung oder Tod): Übersichtstabellen mit Anzahl und Raten</p> <p>Verträglichkeit/Sicherheit: Anzahl und Rate der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA kodiert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppenmerkmale geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Ethnizität • Land • Baseline HIV-1 RNA • Baseline Fold Change (FC) in 50% Inhibitionskonzentration (IC50) • Baseline CD4+ Zellzahl • Baseline CDC Kategorie • PSS/OSS • PSS_p/GSS • GSS • Dauer vorheriger INI Einnahme • Anzahl INI Resistenzen bei Baseline • Einnahme einer per Protokoll verbotenen Substanz, die die DTG-Konzentration signifikant beeinflusst • Bekannte HIV-Risikofaktoren/Infektionsmodus 								
Resultate										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)									
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</p> <table border="1" data-bbox="900 1514 1326 1715"> <thead> <tr> <th></th> <th>DTG 10mg bid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>nicht zutreffend</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>183</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>183</td> </tr> </tbody> </table>		DTG 10mg bid	a)	nicht zutreffend	b)	183	c)	183
	DTG 10mg bid									
a)	nicht zutreffend									
b)	183									
c)	183									
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle								
14	Aufnahme / Rekrutierung									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 06.05.2011 Ende: 02.08.2013 (Datenbankschluss für 48-Wochen-Analyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zur 48-Wochen Analyse und ist noch laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

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

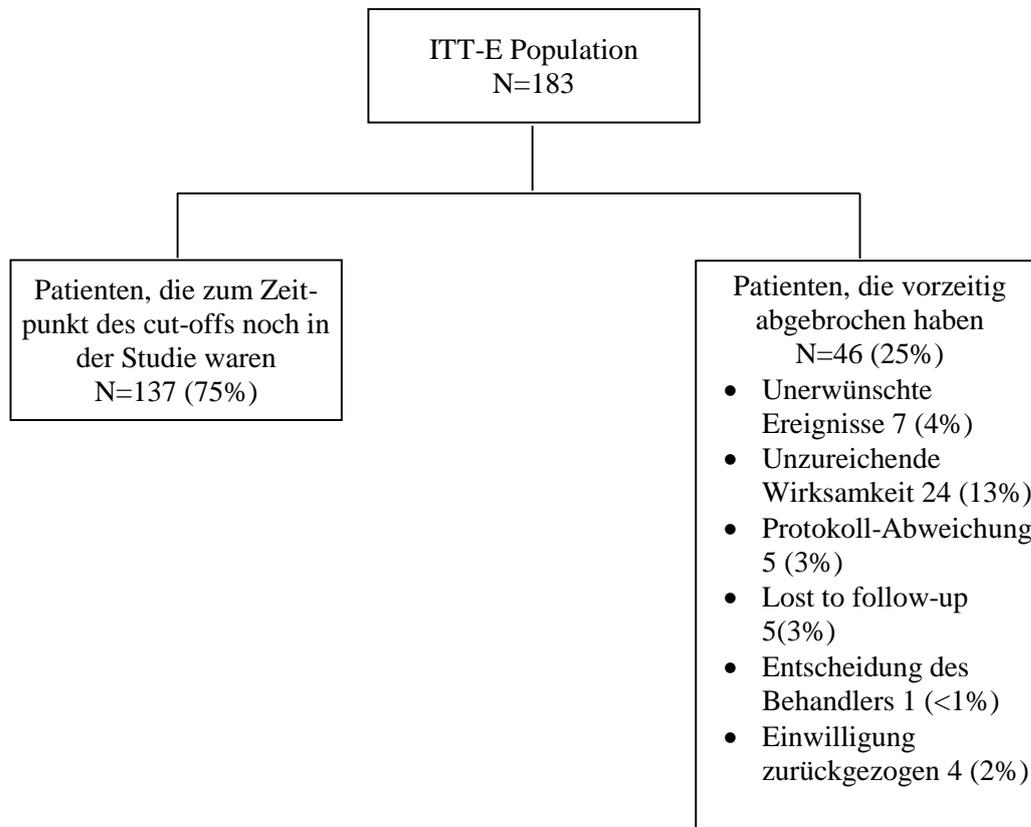


Abbildung 107: Flowchart der Phase III-Studie ING112574 (VIKING-3)

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 4-410 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING112276 (SPRING-1)

Studie: ING112276 (SPRING-1)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu ING112276 (³¹ ViiV Healthcare 2012)	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:

Bezüglich des Vergleichs Dolutegravir 50 mg versus Efavirenz war die Studie nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich des Vergleichs Dolutegravir 50 mg versus Efavirenz war die Studie nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar 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:

Prinzipiell besteht für den hier interessierenden Vergleich Dolutegravir 50 mg versus Efavirenz ein erhöhtes Verzerrungspotential für diese diesbezüglich offene (unverblindete) Studie. Das Ausmaß dieses Verzerrungspotenzials ist schwer einzuschätzen und wird für einzelnen Endpunkte auch

unterschiedlich sein. Da jedoch nur die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ zur Auswahl vorgegeben sind, wurde die Einschätzung mit „hoch“ getroffen. Für einzelne Endpunkte hat dies hingegen keine Auswirkungen, da wegen des Auswertungsalgorithmus und der Bestimmungsmethode ein zusätzliches Verzerrungspotential wieder ausgeschlossen werden kann (siehe dazu zu den endpunktspezifischen Aspekten).

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. 96
- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. 96
- Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. 96

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden im Labor bestimmt und die Erheberr der Endpunkte sind damit bezüglich der konkreten Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die konkrete Operationalisierung dieser Wirksamkeits-Endpunkte, insbesondere durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung des Endpunkt-Erhebers wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- **Mortalität zu Woche 48 bzw. 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Prinzipiell ist der Behandler in dieser Studie unverblindet, auch wenn man davon ausgehen kann, dass der Großteil an Todesfällen primär nicht vom Studienpersonal gemeldet wird, sondern von anderen Ärzten oder Verwandten des Studienpatienten, die bezüglich der Studienmedikation als verblindet einzustufen sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **nein**

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die weiter oben bereits kurz ausgeführte Tatsache, in welcher geringerer Häufigkeit überhaupt Todesfälle direkt und primär von (unverblindeten) Studienpersonal gemeldet wird (praktisch Überwiegend von Krankenhäusern, Haus- oder Notärzten oder Verwandten – die wiederum bezüglich der Studienbehandlung als „blind“ einzustufen sind), durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und durch die Art und Schwere des Endpunktes selbst wird für die Mortalität kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 96
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 48
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 96
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 96
- Hautausschlag zu Woche 48
- Hautausschlag zu Woche 96
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 96
- Renale Störungen zu Woche 48
- Renale Störungen zu Woche 96
- Torsade de Pointes zu Woche 48
- Torsade de Pointes zu Woche 96
- ZNS Störungen zu Woche 48
- ZNS Störungen zu Woche 96
- Psychiatrische Störungen zu Woche 48
- Psychiatrische Störungen zu Woche 96
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 96
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 96
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 96
- Neoplasmen zu Woche 48
- Neoplasmen zu Woche 96

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In einer offenen Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit nicht verblindet (nicht für den Patienten und nicht für den Behandler)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Trotz strikter Einhaltung des ITT-Prinzips müssen diese Endpunkte wegen der fehlenden Verblindung der Endpunkt-Erheber als mit einem erhöhten Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden.

Tabelle 4-411 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING114467 (SINGLE)

Studie: ING114467 (SINGLE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu ING114467 (³⁶ ViiV Healthcare 2013)	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten sowohl die Gabe der eigentlichen Studienmedikation als auch die Gabe der zusätzlichen 2 NRTI (Backbone-Therapie) für den Patienten verblindet ist.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten sowohl die Gabe der eigentlichen Studienmedikation als auch die Gabe der zusätzlichen 2 NRTI (Backbone-Therapie) für den Behandler/Beurteiler verblindet ist.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfüllt höchste Ansprüche bezüglich der verdeckten Zuordnung der Behandlung, der Aufrechterhaltung der verdeckten Zuordnung und der im gesamten Studienverlauf gewährleisteten vollständigen Verblindung von allen an der Studie beteiligten Personen, vorrangig Patient und Behandler/Beurteiler. Von daher gibt es keinen Anlaß, ein erhöhtes Verzerrungspotential zu postulieren, weshalb die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential eingestuft wird.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. 96
- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. 96
- Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. 96

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser doppelblinden Studie die Zuordnung zur Behandlung betreffend für diese Endpunkte vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die konkrete Operationalisierung dieser Wirksamkeits-Endpunkte, insbesondere durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Patienten, Behandler und Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- **Mortalität zu Woche 48 bzw. 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser Studie für den Endpunkt Mortalität die Zuordnung zur Behandlung betreffend vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keinerlei Aspekte vor, die für den Endpunkt Mortalität ein erhöhtes Verzerrungspotential erkennen lassen könnten. Deshalb wird hier ein niedriges Verzerrungspotential eingeschätzt.

Endpunkt:

- **Alle Endpunkte zu Lebensqualität (EQ-5D Utility Score und EQ-5D Thermometer Score, SDM: Symptom Bother Score, Symptom Count) jeweils bis Woche 48 bzw. 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungIn einer doppelblinden Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es können nur die Patienten ausgewertet werden, die bezüglich der verwendeten Lebensqualitäts-Instrumente Daten vorliegen haben. Diese Analyse-Population erfüllt nicht vollständig das ITT-Prinzip, da es Patienten ohne Angaben zur Lebensqualität gibt.

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

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

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die fehlende Einhaltung des ITT-Prinzips wird für die genannten Endpunkte der Lebensqualität ein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 96
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 48
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 96
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 96
- Hautausschlag zu Woche 48
- Hautausschlag zu Woche 96
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 96
- Renale Störungen zu Woche 48
- Renale Störungen zu Woche 96
- Torsade de Pointes zu Woche 48
- Torsade de Pointes zu Woche 96
- ZNS Störungen zu Woche 48
- ZNS Störungen zu Woche 96
- Psychiatrische Störungen zu Woche 48
- Psychiatrische Störungen zu Woche 96
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 96
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 96
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 96
- Neoplasmen zu Woche 48
- Neoplasmen zu Woche 96

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In einer doppelblinden Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Tabelle 4-412 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING111762 (SAILING)

Studie: ING111762 (SAILING)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu ING111762 (⁴⁰ ViiV Healthcare 2013)	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten die Gabe der eigentlichen Studienmedikation für den Patienten verblindet ist.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten die Gabe der eigentlichen Studienmedikation für den Behandler/Beurteiler verblindet ist.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfüllt höchste Ansprüche bezüglich der verdeckten Zuordnung der Behandlung, der Aufrechterhaltung der verdeckten Zuordnung und der im gesamten Studienverlauf gewährleisteten vollständigen Verblindung von allen an der Studie beteiligten Personen, vorrangig Patient und Behandler/Beurteiler. Von daher gibt es keinen Anlaß, ein erhöhtes Verzerrungspotential zu postulieren, weshalb die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential eingestuft wird.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48
- Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser doppelblinden Studie die Zuordnung zur Behandlung betreffend für diese Endpunkte vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die konkrete Operationalisierung dieser Wirksamkeits-Endpunkte, insbesondere durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Patienten, Behandler und Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- **Mortalität zu Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser Studie für den Endpunkt Mortalität die Zuordnung zur Behandlung betreffend vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keinerlei Aspekte vor, die für den Endpunkt Mortalität ein erhöhtes Verzerrungspotential erkennen lassen könnten. Deshalb wird hierfür ein niedriges Verzerrungspotential eingeschätzt.

Endpunkt:

- **Alle Endpunkte zu Lebensqualität (EQ-5D Utility Score und EQ-5D Thermometer Score) jeweils bis Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungIn einer doppelblinden Studie ist auch die Beurteilung der Lebensqualität vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es können nur die Patienten ausgewertet werden, die bezüglich der verwendeten Lebensqualitäts-Instrumente Daten vorliegen haben. Diese Analyse-Population erfüllt nicht vollständig das ITT-Prinzip, da es Patienten ohne Angaben zur Lebensqualität gibt.

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Durch die fehlende Einhaltung des ITT-Prinzips wird für die genannten Endpunkte der Lebensqualität ein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkte:

- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 48
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 48
- Hautausschlag zu Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 48
- Renale Störungen zu Woche 48
- Torsade de Pointes zu Woche 48
- ZNS Störungen zu Woche 48
- Psychiatrische Störungen zu Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 48
- Neoplasmen zu Woche 48

1. Verblindung der Endpunkterheber **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungIn einer doppelblinden Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Tabelle 4-413 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING113086 (SPRING-2)

Studie: ING113086 (SPRING-2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu ING113086 (⁶³ ViiV Healthcare 2013)	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten die Gabe der eigentlichen Studienmedikation für den Patienten verblindet (Dolutegravir versus Raltegravir). Die Gabe der zusätzlichen 2 NRTI (Background-Therapie) erfolgt unverblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine vollständig und doppelt verblindete Studie, bei der durch die Gabe von jeweils entsprechenden Placebo-Tabletten die Gabe der eigentlichen Studienmedikation für den Behandler verblindet (Dolutegravir versus Raltegravir). Die Gabe der zusätzlichen 2 NRTI (Background-Therapie) erfolgt unverblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfüllt höchste Ansprüche bezüglich der verdeckten Zuordnung der Behandlung, der Aufrechterhaltung der verdeckten Zuordnung und der im gesamten Studienverlauf gewährleisteten vollständigen Verblindung von allen an der Studie beteiligten Personen, vorrangig Patient und Behandler/Beurteiler. Von daher gibt es keinen Anlaß, ein erhöhtes Verzerrungspotential zu postulieren, weshalb die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential eingestuft wird.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- **Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. 96**
- **Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. 96**
- **Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser doppelblinden Studie die Zuordnung zur Behandlung betreffend für diese Endpunkte vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **nein**

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die konkrete Operationalisierung dieser Wirksamkeits-Endpunkte, insbesondere durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Patienten, Behandler und Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- **Mortalität zu Woche 48 bzw. 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Jedweder Endpunkterheber ist bei dieser Studie für den Endpunkt Mortalität die Zuordnung zur Behandlung betreffend vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

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

ja **nein**

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keinerlei Aspekte vor, die für den Endpunkt Mortalität ein erhöhtes Verzerrungspotential erkennen lassen könnten. Deshalb wird hier ein niedriges Verzerrungspotential eingeschätzt.

Endpunkt:

- **Alle Endpunkte zu Lebensqualität (EQ-5D Utility Score und EQ-5D Thermometer Score) jeweils bis Woche 48 bzw. 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungIn einer doppelblinden Studie ist auch die Beurteilung der Lebensqualität vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es können nur die Patienten ausgewertet werden, die bezüglich der verwendeten Lebensqualitäts-Instrumente Daten vorliegen haben. Diese Analyse-Population erfüllt nicht vollständig das ITT-Prinzip, da es Patienten ohne Angaben zur Lebensqualität gibt.

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

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

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die fehlende Einhaltung des ITT-Prinzips wird für die genannten Endpunkte der Lebensqualität ein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 96
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 48
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 96
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 96
- Hautausschlag zu Woche 48
- Hautausschlag zu Woche 96
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 96
- Renale Störungen zu Woche 48
- Renale Störungen zu Woche 96
- Torsade de Pointes zu Woche 48
- Torsade de Pointes zu Woche 96
- ZNS Störungen zu Woche 48
- ZNS Störungen zu Woche 96
- Psychiatrische Störungen zu Woche 48
- Psychiatrische Störungen zu Woche 96
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 96
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 96
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 96
- Neoplasmen zu Woche 48
- Neoplasmen zu Woche 96

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
In einer doppelblinden Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit vollkommen verblindet (für den Patienten und für den Behandler).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung der Endpunkt-Erheber wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Tabelle 4-414 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING114915 (FLAMINGO)

Studie: ING114915 (FLAMINGO)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu ING114915 (⁷⁰ ViiV Healthcare 2013)	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:

Die Studie ist nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Prinzipiell besteht für die Studie ein erhöhtes Verzerrungspotential für diese diesbezüglich offene (unverblindete) Studie. Das Ausmaß dieses Verzerrungspotentials ist schwer einzuschätzen und wird für einzelnen Endpunkte auch unterschiedlich sein. Da jedoch nur die Kategorien „niedrig“ und „hoch“

zur Auswahl vorgegeben sind, wurde die Einschätzung mit „hoch“ getroffen. Für einzelne Endpunkte hat dies hingegen keine Auswirkungen, da wegen des Auswertungsalgorithmus und der Bestimmungsmethode ein zusätzliches Verzerrungspotential wieder ausgeschlossen werden kann (siehe dazu zu den endpunktspezifischen Aspekten).

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48
- Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Diese Endpunkte werden im Labor erhoben und damit ist der endpunkterheber auch in dieser Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Durch die konkrete Operationalisierung dieser Wirksamkeits-Endpunkte, insbesondere durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und die Verblindung des Endpunkt-Erhebers wird für die genannten Endpunkte kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- **Mortalität zu Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Prinzipiell ist der Behandler in dieser Studie unverblindet, auch wenn man davon ausgehen kann, dass der Großteil an Todesfällen primär nicht vom Studienpersonal gemeldet wird, sondern von anderen Ärzten oder Verwandten des Studienpatienten, die bezüglich der Studienmedikation als verblindet einzustufen sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Durch die weiter oben bereits kurz ausgeführte Tatsache, in welcher geringerer Häufigkeit überhaupt Todesfälle direkt und primär von (unverblindeten) Studienpersonal gemeldet wird (praktisch überwiegend von Krankenhäusern, Haus- oder Notärzten oder Verwandten – die wiederum bezüglich der Studienbehandlung als „blind“ einzustufen sind), durch die strikte Einhaltung des ITT-Prinzips und durch die Art und Schwere des Endpunktes selbst wird für die Mortalität kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- **Alle Endpunkte zu Lebensqualität (EQ-5D Utility Score und EQ-5D Thermometer Score, SDM: Symptom Bother Score, Symptom Count) jeweils bis Woche 48**

1. Verblindung der Endpunkterheber **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Da die Patienten bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet sind, erfolgt die Erhebung der Lebensqualität ebenfalls unverblindet.

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

Es können nur die Patienten ausgewertet werden, die bezüglich der verwendeten Lebensqualitäts-Instrumente Daten vorliegen haben. Diese Analyse-Population erfüllt nicht vollständig das ITT-Prinzip, da es Patienten ohne Angaben zur Lebensqualität gibt.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die fehlende Einhaltung des ITT-Prinzips und die unverblindete Erhebung wird für die genannten Endpunkte der Lebensqualität ein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen.

Endpunkt:

- Unerwünschte Ereignisse zu Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) zu Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten zu Woche 48
- Gastrointestinale Störungen zu Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen zu Woche 48
- Hautausschlag zu Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen zu Woche 48
- Renale Störungen zu Woche 48
- Torsade de Pointes zu Woche 48
- ZNS Störungen zu Woche 48
- Psychiatrische Störungen zu Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes zu Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen zu Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 48
- Neoplasmen zu Woche 48

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In einer offenen Studie ist die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit nicht verblindet (nicht für den Patienten und nicht für den Behandler)

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Trotz strikter Einhaltung des ITT-Prinzips müssen diese Endpunkte wegen der fehlenden Verblindung der Endpunkt-Erheber als mit einem erhöhten Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden.

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Liste der Relativen Risiken und der absoluten Risikoreduktionen als Effektschätzer für dichotome Endpunkte

In folgender Tabelle sind als zusätzliche Effektschätzer für dichotome Endpunkte die Relativen Risiken und die absoluten Risikoreduktionen angegeben. Diese dienen (entsprechend der Vorgabe durch Anlage II der Verfahrensordnung) als Ergänzung zu den Odds Ratios, die im Hauptteil von Modul 4 angegeben sind. Die zusätzlichen Effektschätzer werden jeweils für die Gesamtpopulation der Studien SPRING-1, SINGLE und SAILING angegeben.

Tabelle 4-415 (Anhang): Relatives Risiko und absolute Risikoreduktion für dichotome Endpunkte

	Relatives Risiko				absolute Risikoreduktion			
	Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall		p-Wert	Effekt-schätzer	95% Konfidenz-intervall		p-Wert
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48								
SPRING-1	1,13	0,96	1,33	0,155	0,10	-0,04	0,24	0,147
SINGLE	1,09	1,03	1,16	0,004	0,07	0,02	0,12	0,004
SAILING	1,14	1,04	1,24	0,003	0,10	0,03	0,16	0,003
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96								
SPRING-1	1,23	1,00	1,50	0,046	0,16	0,01	0,32	0,037
SINGLE	1,10	1,02	1,20	0,020	0,07	0,01	0,13	0,019
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	3,04	0,12	74,32	0,496	0,00	0,00	0,01	0,476
SAILING	0,24	0,08	0,71	0,010	-0,04	-0,06	-0,01	0,004
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	3,04	0,12	74,32	0,496	0,00	0,00	0,01	0,476
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,09	0,01	1,66	0,106	-0,01	-0,02	0,00	0,040
SAILING	0,34	0,11	1,04	0,059	-0,02	-0,04	-0,0004	0,046
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,038	1,000
SINGLE	0,07	0,00	1,18	0,065	-0,02	-0,03	-0,004	0,012
Mortalität bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,20	0,01	4,20	0,302	0,00	-0,01	0,00	0,247
SAILING	0,15	0,01	2,81	0,202	-0,01	-0,02	0,00	0,132
Mortalität bis Woche 96								
SPRING-1	2,94	0,12	70,56	0,506	0,02	-0,03	0,07	0,468
SINGLE	0,20	0,01	4,20	0,302	0,00	-0,01	0,00	0,247

Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48								
SPRING-1	0,98	0,84	1,14	0,796	-0,02	-0,15	0,11	0,796
SINGLE	0,97	0,92	1,01	0,108	-0,03	-0,07	0,01	0,107
SAILING	0,99	0,92	1,07	0,851	-0,01	-0,07	0,05	0,851
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96								
SPRING-1	0,98	0,87	1,11	0,750	-0,02	-0,13	0,09	0,750
SINGLE	0,97	0,93	1,00	0,081	-0,03	-0,07	0,00	0,079
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)								
SPRING-1	0,98	0,26	3,71	0,977	0,00	-0,11	0,10	0,977
SINGLE	1,10	0,71	1,72	0,671	0,01	-0,03	0,05	0,671
SAILING	0,80	0,52	1,23	0,302	-0,02	-0,07	0,02	0,300
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)								
SPRING-1	0,98	0,37	2,59	0,968	0,00	-0,14	0,13	0,968
SINGLE	0,89	0,61	1,30	0,552	-0,01	-0,06	0,03	0,551
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten								
SPRING-1	0,25	0,03	2,12	0,201	-0,06	-0,14	0,02	0,160
SINGLE	0,24	0,12	0,47	0,000	-0,08	-0,11	-0,04	0,000
SAILING	0,55	0,22	1,35	0,191	-0,02	-0,04	0,01	0,182
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten								
SPRING-1	0,39	0,08	1,93	0,249	-0,06	-0,16	0,04	0,228
SINGLE	0,27	0,15	0,48	0,000	-0,09	-0,13	-0,05	0,000
Gastrointestinale Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,88	0,52	1,48	0,625	-0,05	-0,23	0,14	0,624
SINGLE	0,99	0,85	1,16	0,899	0,00	-0,07	0,06	0,899
SAILING	1,10	0,90	1,33	0,359	0,03	-0,04	0,10	0,359
Gastrointestinale Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,89	0,55	1,44	0,626	-0,05	-0,24	0,14	0,626
SINGLE	1,01	0,88	1,17	0,868	0,01	-0,06	0,07	0,868
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,40	0,08	2,07	0,278	-0,01	-0,02	0,01	0,260
SAILING	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,01	0,01	1,000
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,40	0,08	2,07	0,278	-0,01	-0,02	0,01	0,260
Hautausschlag bis Woche 48								
SPRING-1	0,16	0,02	1,31	0,088	-0,10	-0,20	0,00	0,044
SINGLE	0,30	0,19	0,48	0,000	-0,12	-0,16	-0,07	0,000
SAILING	0,85	0,49	1,49	0,575	-0,01	-0,05	0,03	0,575
Hautausschlag bis Woche 96								
SPRING-1	0,25	0,05	1,10	0,066	-0,12	-0,24	-0,01	0,039
SINGLE	0,40	0,26	0,60	0,000	-0,11	-0,15	-0,06	0,000
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48								

SPRING-1	0,33	0,04	3,04	0,325	-0,04	-0,12	0,04	0,298
SINGLE	0,34	0,12	0,92	0,034	-0,02	-0,04	0,00	0,024
SAILING	1,75	0,85	3,63	0,131	0,02	-0,01	0,05	0,126
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,39	0,08	1,93	0,249	-0,06	-0,16	0,04	0,228
SINGLE	0,42	0,17	0,99	0,049	-0,02	-0,05	0,00	0,040
Renale Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	1,69	0,41	7,01	0,472	0,00	-0,01	0,02	0,467
SAILING	0,63	0,29	1,38	0,250	-0,02	-0,04	0,01	0,244
Renale Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	1,21	0,37	3,95	0,747	0,00	-0,01	0,02	0,746
Torsade de Pointes bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	1,16	0,42	3,16	0,777	0,00	-0,02	0,02	0,776
SAILING	0,34	0,04	3,23	0,347	-0,01	-0,02	0,01	0,321
Torsade de Pointes bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000
SINGLE	0,51	0,15	1,67	0,263	-0,01	-0,03	0,01	0,252
ZNS Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,59	0,32	1,07	0,083	-0,16	-0,34	0,01	0,071
SINGLE	0,53	0,44	0,64	0,000	-0,24	-0,30	-0,17	0,000
SAILING	0,81	0,59	1,12	0,203	-0,04	-0,09	0,02	0,200
ZNS Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,61	0,34	1,07	0,087	-0,17	-0,35	0,02	0,075
SINGLE	0,54	0,46	0,65	0,000	-0,24	-0,31	-0,18	0,000
Psychiatrische Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,42	0,18	1,01	0,052	-0,16	-0,32	-0,01	0,037
SINGLE	0,75	0,62	0,91	0,003	-0,10	-0,16	-0,03	0,003
SAILING	1,27	0,82	1,97	0,292	0,02	-0,02	0,07	0,291
Psychiatrische Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,52	0,27	1,00	0,049	-0,18	-0,36	-0,01	0,037
SINGLE	0,82	0,69	0,97	0,023	-0,08	-0,14	-0,01	0,022
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48								
SPRING-1	0,88	0,39	1,99	0,762	-0,02	-0,18	0,13	0,762
SINGLE	1,04	0,79	1,36	0,795	0,01	-0,05	0,06	0,795
SAILING	0,72	0,52	1,00	0,048	-0,06	-0,11	0,00	0,045
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96								
SPRING-1	1,06	0,54	2,10	0,862	0,01	-0,15	0,18	0,862
SINGLE	1,12	0,88	1,43	0,362	0,03	-0,03	0,08	0,361
Störungen des Muskel-Skelett-Systems (CPK Toxizität Grad 3 oder 4) bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,04	0,04	1,000

SINGLE	0,59	0,28	1,22	0,151	-0,02	-0,04	0,01	0,145
SAILING	1,77	0,52	6,01	0,357	0,01	-0,01	0,03	0,351
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,98	0,06	15,25	0,989	0,00	-0,05	0,05	0,989
SINGLE	1,52	0,55	4,23	0,424	0,01	-0,01	0,03	0,421
SAILING	0,62	0,26	1,49	0,287	-0,01	-0,04	0,01	0,281
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	1,96	0,18	20,94	0,577	0,02	-0,05	0,09	0,568
SINGLE	1,39	0,57	3,42	0,472	0,01	-0,01	0,03	0,470
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48								
SPRING-1	1,96	0,18	20,94	0,577	0,02	-0,05	0,09	0,568
SINGLE	0,60	0,36	1,00	0,051	-0,04	-0,07	0,00	0,047
SAILING	1,30	0,66	2,58	0,447	0,01	-0,02	0,04	0,445
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96								
SPRING-1	2,45	0,50	12,05	0,270	0,06	-0,04	0,16	0,246
SINGLE	0,96	0,64	1,45	0,861	0,00	-0,04	0,04	0,861
Neoplasmen bis Woche 48								
SPRING-1	4,90	0,24	99,66	0,301	0,04	-0,02	0,10	0,231
SINGLE	0,90	0,53	1,53	0,697	-0,01	-0,04	0,03	0,697
SAILING	1,09	0,53	2,22	0,820	0,00	-0,03	0,03	0,820
Neoplasmen bis Woche 96								
SPRING-1	4,90	0,24	99,66	0,301	0,04	-0,02	0,10	0,231
SINGLE	1,01	0,66	1,54	0,956	0,00	-0,04	0,04	0,956

Anhang 4-H: Studienergebnisse von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und anderen Vergleichstherapien als der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie

4-H.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4-H.1.1 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 4-416 (Anhang): 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
ING113086 (SPRING-2)	RCT, doppelblind, parallel, Nicht- Unterlegenheitsstudie	Erwachsene HIV1- Patienten ohne antiretroviraler Vorbehandlung	DTG* 50mg (n=411) RAL* 800mg (n=411)	Doppelblinde randomisierte Phase: 96 Wochen; anschließend offene Phase für die Patienten im DTG- Arm	100 Zentren weltweit (Europa: 59, USA: 19, Russland: 11, Kanada: 7, Australien: 4) seit 10/2010 laufend (Datenbankschluss für 96 Wochen- Auswertung: 1/2013)	Anteil Patienten mit Viruslast <50Kopien/ml zu 48 Wochen; Viruslast (weitere Operationalisierungen), Krankheitsprogression bzgl. CDC-Kategorien, Resistenzentwicklung, CD4-Zellzahl, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
ING114915 (FLAMINGO)	RCT, offen, parallel, Nicht- Unterlegenheitsstudie	Erwachsene HIV1- Patienten ohne antiretroviraler Vorbehandlung	DTG*50mg (n=242) DRV/r*800/100mg (n=242)	Randomisierte Phase: 96 Wochen; anschließend offene Phase für die Patienten im DTG- Arm	64 Zentren weltweit (Europa: 25, USA: 31, Russland: 5, Puerto Rico:3) seit 10/2011 laufend (Datenbankschluss für 48 Wochen- Auswertung: 4/2013)	Anteil Patienten mit Viruslast <50Kopien/ml zu 48 Wochen; Viruslast (weitere Operationalisierungen), Krankheitsprogression bzgl. CDC-Kategorien, Resistenzentwicklung, CD4-Zellzahl, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abkürzungen: RCT = randomisierte klinische Studie, DTG = Dolutegravir, RAL = Raltegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, TDF = Tenofovir, FTC = Emtricitabin, CDC = Centers for Disease Control and Prevention

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Tabelle 4-417 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dolutegravir	Vergleichsintervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ING113086 (SPRING-2)	DTG 50mg qd, 1 Tablette täglich + ABC/3TC 600mg/300mg oder TDF/FTC 300mg/200 mg, jeweils 1 Tablette täglich + Placebo, 2 Tabletten täglich (matching RAL)	RAL 400mg bid, 2 Tabletten täglich + ABC/3TC 600mg/300mg oder TDF/FTC 300mg/200 mg, jeweils 1 Tablette täglich + Placebo, 1 Tablette täglich (matching DTG)	Patienten ohne antiretroviraler Vorbehandlung (nicht- vorbehandelte Patienten)
ING114915 (FLAMINGO)	DTG 50mg qd, 1 Tablette täglich + ABC/3TC 600mg/300mg oder TDF/FTC 300mg/200 mg, jeweils 1 Tablette täglich	DRV 800mg (2 Tabletten je 400 mg) qd + RTV 100mg qd + ABC/3TC 600mg/300mg oder TDF/FTC 300mg/200 mg, jeweils 1 Tablette täglich	Patienten ohne antiretroviraler Vorbehandlung (nicht- vorbehandelte Patienten)

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, RAL = Raltegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RTV = Ritonavir, TDF = Tenofovir, FTC = Emtricitabin, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich

Tabelle 4-418 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [(ITT-E Population (SPRING-2) bzw. mITT-E Population (FLAMINGO))]

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] (MW±SD)	Geschlecht [w /m] (%)	Ethnizität [Weiße/Nicht- Weiße] (%)	Baseline Viruslast [≤ /> 100.000 Kopien/ml] (%)	Baseline CD4- Zellzahl [< /≥ 350/μl] (%)	CDC Kategorie [A/B/C] (%)	Backbone Therapie [TDF+FTC / ABC+3TC] (%)
ING113086 (SPRING-2)								
DTG* 50mg qd	411	37,3 ± 9,2	15/85	84/16	72/28	48/52	87/10/2	59/41
RAL* 400 mg bid	411	36,6 ± 10,0	14/86	86/14	72/28	46/54	84/13/2	60/40
ING114915 (FLAMINGO)								
DTG* 50mg qd	242	35,7 ± 10,7	13/87	71/29	75/25	40/60	84/12/4	67/33
DRV/r* 800/100mg qd	242	36,2 ± 10,6	17/83	73/27	75/25	31/69	84/13/2	67/33

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, TDF = Tenofovir, FTC = Emtricitabin, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die beiden Studien SPRING-2 und FLAMINGO sind vergleichbar hinsichtlich demographischer Merkmale sowie des Schweregrads zu Studienbeginn mit den Studien bei nicht-vorbehandelten Patienten (SPRING-1 und SINGLE) im Hauptteil von Modul 4, die entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt wurden.

Die Übertragbarkeit beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Für die nachfolgende Darstellung werden für Wirksamkeitsendpunkte jeweils die Ergebnisse des ITT-E (ITT Exposed) Kollektivs dargestellt. Das ITT-E Kollektiv umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten. Für FLAMINGO wurde im Studienbericht ein modifiziertes ITT-E Kollektiv (mITT-E) ausgewertet. In dieser Studie wurde ein russisches Zentrum geschlossen, nachdem GCP-Verstöße im Rahmen einer anderen Studie des pU als Sponsor bekannt geworden waren. Der einzige Studienpatient dieses Zentrums (DTG-Arm) wurde für alle Analysen ausgeschlossen.

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte basiert jeweils auf Basis des Safety-Kollektivs (SPRING-2) bzw. des mSafety-Kollektivs (für FLAMINGO analog des mITT-E Kollektivs definiert), d.h. alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten hatten. Das (m)Safety-Kollektiv ist daher mit dem (m)ITT-E Kollektiv identisch.

4-H.1.2 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 4-419 (Anhang): Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ING113086 (SPRING-2)	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die beiden Studien gilt einheitlich, dass es sich um randomisierte Studien handelte, bei denen die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen durch einen vorher generierten Code zufällig vorgenommen wurde. Diese Zuordnung war vorab durch eine zentrale telefonische Randomisierung sowohl für den Behandler als auch für den Patienten unbekannt. Bei der doppelblinden Studie ING113086 (SPRING-2) wurde die Zuordnung auch im Studienverlauf keinem der an der Studie Beteiligten (also weder Patient noch Behandler oder Beurteiler) bekannt. Bei der offenen Studie ING114915 (FLAMINGO) war die Zuordnung zu den Behandlungen Behandler und Patient im Studienverlauf (nach erfolgter Randomisierung) bekannt.

Bei der Vorbereitung der Analyse der zwei Studien wurden alle Schritte des klinischen Datenmanagements vor Entblindung der Studie (und damit ohne Kenntnis der tatsächlichen Behandlungsgruppe eines Patienten) durchgeführt, auch für die Studie ING114915 (FLAMINGO), wodurch gesichert wurde, dass keine ergebnissteuernde Änderungen eingebracht werden konnten. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist die Studie ING113086 (SPRING-2) als Studie mit niedrigem Verzerrungspotential einzustufen. Die Studie ING114915 (FLAMINGO) hingegen ist generell als mit hohem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

4-H.2 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 4-420 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ING113086 (SPRING-2)	ING114915 (FLAMINGO)
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	ja	ja
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96	ja	nein
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48	ja	ja
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96	ja	nein
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48	ja	ja
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96	ja	nein
Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48	ja	ja
Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 96	ja	nein
Lebensqualität: SDM zu Woche 48	nein	ja
Lebensqualität: SDM zu Woche 96	nein	nein
Mortalität bis Woche 48	ja	ja
Mortalität bis Woche 96	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	ja	nein
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)	ja	ja
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten	ja	nein
Gastrointestinale Störungen bis Woche 48	ja	ja
Gastrointestinale Störungen bis Woche 96	ja	nein
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48	ja	ja
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96	ja	nein
Hautausschlag bis Woche 48	ja	ja
Hautausschlag bis Woche 96	ja	nein
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48	ja	ja
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96	ja	nein
Renale Störungen bis Woche 48	ja	ja
Renale Störungen bis Woche 96	ja	nein
Torsade de Pointes bis Woche 48	ja	ja
Torsade de Pointes bis Woche 96	ja	nein
ZNS Störungen bis Woche 48	ja	ja
ZNS Störungen bis Woche 96	ja	nein
Psychiatrische Störungen bis Woche 48	ja	ja
Psychiatrische Störungen bis Woche 96	ja	nein

Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48	ja	ja
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96	ja	nein
Störungen des Muskel-Skelett-Systems (CPK Toxizität Grad 3 oder 4) bis Woche 48	ja	ja
Störungen des Muskel-Skelett-Systems (CPK Toxizität Grad 3 oder 4) bis Woche 96	ja	nein
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48	ja	ja
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96	ja	nein
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48	ja	ja
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96	ja	nein
Neoplasmen bis Woche 48	ja	ja
Neoplasmen bis Woche 96	ja	nein

4-H.2.1 Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. Woche 96“ – 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 4-421 (Anhang): Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	<p>Die Responderrate zu Woche 48 bzw. 96 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt).</p> <p>Die Klassifizierung Responder (virologisches Ansprechen) / 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.</p> <p>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 virologischer Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund Unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen Unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der MSDF-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.</p>
ING114915 (FLAMINGO)	<p>Die Responderrate zu Woche 48 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt).</p> <p>Die Klassifizierung Responder (virologisches Ansprechen) / 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.</p> <p>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 virologischer Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund Unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen Unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der MSDF-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.</p>

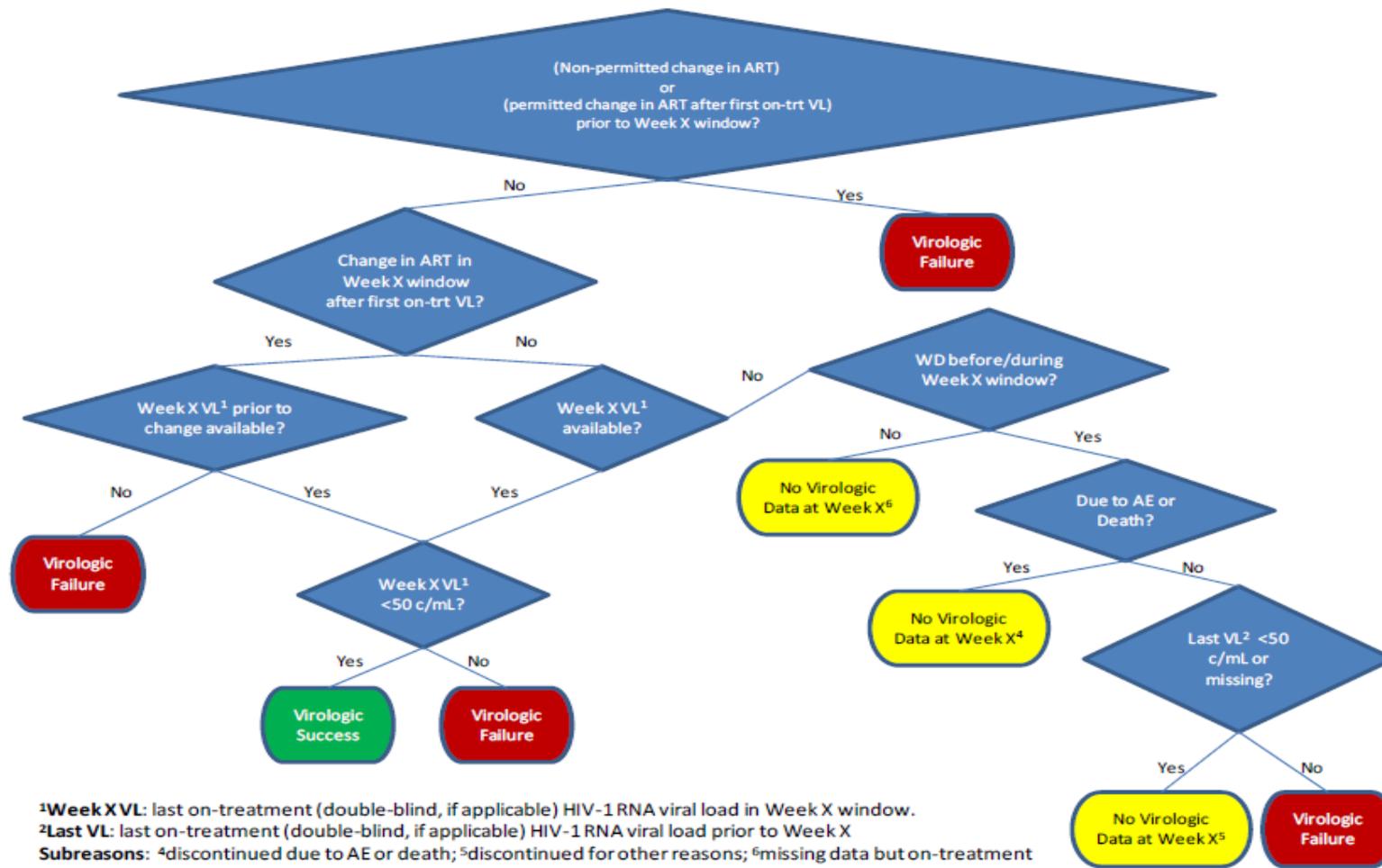


Abbildung 108: MSDF (Snapshot) Algorithmus

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-422 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. Woche 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Die konkreten Auswertungsalgorithmen für den vorliegenden Endpunkt (TLOVR bzw. MSDF) stellen einen anerkannten, konservativen Ansatz dar, der identische Eigenschaften für alle Behandlungsgruppen besitzt und insbesondere bei fehlenden Daten zur Viruslast das intent-to-treat Prinzip umsetzt. Somit ist der Endpunkt „Viruslast <50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. Woche 96“ für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Für die Studie ING114915 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential, jedoch wird das Verzerrungspotential für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Viruslast als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden (falls sie die Studie nicht regulär beenden oder die objektive Messung der Viruslast nicht vorliegt, werden sie als Misserfolg gewertet). Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine Möglichkeit besteht, Ergebnisse

dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-423 (Anhang): Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)ITT-E Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	361 (87,8)	351 (85,4)	1,23 [0,82-1,85] 0,306
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)ITT-E Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	
ING114915 (FLAMINGO)	242	242	217 (89,7)	200 (82,6)	1,82 [1,07-3,10] 0,027

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	332 (80,8)	314 (76,4)	1,30 [0,93-1,81] 0,126

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

Der Anteil der Patienten, die zu Woche 48 auf die Therapie ansprechen, d.h. deren Viruslast < 50 Kopien/ml ist, liegt in der FLAMINGO-Studie statistisch signifikant höher im DTG-Arm als unter DRV/r (89,7% vs. 82,6%). In SPRING-2 ist der Anteil unter DTG mit 87,8% höher als unter RAL (85,4%). Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Woche 96:

Der Anteil der Patienten, die zu Woche 96 auf die Therapie ansprechen, ist in SPRING-2 höher im DTG-Arm als unter RAL (89,7% vs. 82,6%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.2 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. Woche 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-424 (Anhang): Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml zu oder nach Woche 24.</p> <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: H51Y, T66A, T66I, T66K, L68V, L68I, L74I, L74M, L74R, E92Q, E92V, Q95K, T97A, G118R, E138A, E138K, E138T, G140A, G140C, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, P145S, S147G, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, V151L, S153F, S153Y, N155H, E157Q, G163R, G163K, G193E</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 bzw. 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle).</p> <p>Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>
ING114915 (FLAMINGO)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 200 Kopien/ml zu oder nach Woche 24 bzw. begründeter Therapieabbruch durch den Studienarzt bei Werten zwischen 50 und 200 Kopien/ml.</p> <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert: H51Y, T66A, T66I, T66K, L68V, L68I, L74I, L74M, L74R, E92Q, E92V, Q95K, T97A, G118R, E138A, E138K, E138T, G140A, G140C, G140S, Y143C, Y143H, Y143R, P145S, S147G, Q148H, Q148K, Q148R, V151I, V151L, S153F, S153Y, N155H, E157Q, G163R, G163K, G193E, R263K</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle).</p> <p>Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-425 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. Woche 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Eine Analyse auf Vorliegen von Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer ist nur bei Patienten sinnvoll und technisch möglich, die (wieder) virämisch wurden (d.h. virologisch unter der jeweiligen Behandlung versagten, PDVF), weshalb dies keine prinzipiell verzerrende Selektion darstellt, sondern sozusagen das „Auffangkriterium“ zur Analyse, ob tatsächlich Integrasehemmer-Resistenzen auftraten. Die Anzahl der gefundenen Resistenzen wurde auf die Gesamtzahl im jeweiligen ITT-Kollektiv bezogen, weshalb also keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen kann. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist der Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. Woche 96“ für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Für die Studie ING114915 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential, jedoch wird das Verzerrungspotential für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Resistenzen bezüglich der Integrasehemmer als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die irgendwann im Studienverlauf virämisch geworden sind bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet wurden. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine

Möglichkeit besteht, Ergebnisse dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-426 (Anhang): Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)ITT-E Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2) ¹	411	411	1 (0,2)	2 (0,5)	0,50 [0,05-5,52] 0,571
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	
ING114915 (FLAMINGO) ²	242	242	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2) ³	411	411	1 (0,2)	2 (0,5)	0,50 [0,05-5,52] 0,571

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

Quellen: SPRING-2: Tabelle 52 im Studienbericht (Woche 48), Tabelle 54 im Studienbericht (Woche 96); FLAMINGO: Abschnitt 8.2 im Studienbericht (Woche 48)

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

¹ bei 48 Patienten (DTG: 20, RAL: 28) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

² bei 51 Patienten (DTG: 22, RAL: 29) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

³ bei 4 Patienten (DTG: 2, DRV/r: 2) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

Woche 48:

In SPRING-2 wurden für einen Patienten im DTG-Arm und zwei Patienten im RAL-Arm Resistenzen gegenüber Integrasehemmern beobachtet. In FLAMINGO traten keine INI Resistenzen auf. Es liegen somit keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. dieses Endpunkts bis Woche 48 vor.

Woche 96:

In SPRING-2 wurden zwischen Woche 48 und Woche 96 keine neu aufgetretenen Resistenzen gegenüber Integrasehemmern berichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.3 Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. Woche 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-427 (Anhang): Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	<p>Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 50 Kopien/ml zu oder nach Woche 24.</p> <p>Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert:</p> <p><u>NRTI:</u> M41L, A62V, K65R, D67N, 69 insert, K70R/E, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E</p> <p><u>NNRTI:</u> L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/ M, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179LY181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, H221Y, P225H, F227C, M230I/L</p> <p><u>PI:</u> D30N, V32I, M46I/L, I47A/V, G48V, I50V/L, I54/M/L, Q58E, T74P, L76V, V82A/T/F/L/ S, N83D, I84V, N88S, L90M</p> <p>Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).</p> <p>Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 bzw. 96 aufgetreten sind (inzidente Fälle).</p> <p>Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.</p>

ING114915
(FLAMINGO)

Resistenzen wurden anhand des Vorliegens genotypischer Mutationen und/oder phänotypischem Nachweis beurteilt. Hierzu wurden jeweils Tests zu Studienbeginn sowie für Patienten mit virologischem Versagen zum Zeitpunkt des PDVF (protocol-defined virological failure) untersucht. Ein PDVF war definiert als das Vorhandensein eines bestätigten Viruslastwerts ≥ 200 Kopien/ml zu oder nach Woche 24 bzw. begründeter Therapieabbruch durch den Studienarzt bei Werten zwischen 50 und 200 Kopien/ml.

Folgende Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (lt. Statistischem Analyseplan) mit einer Resistenzentwicklung gegenüber Integrasehemmern assoziiert:

NRTI:

M41L, A62V, K65R, D67N, 69 insert, K70R/E, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219Q/E

NNRTI:

L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179LY181C/I/V, Y188C/L/H, G190S/A, H221Y, P225H, F227C, M230I/L

PI:

D30N, V32I, M46I/L, I47A/V, G48V, I50V/L, I54M/L, Q58E, T74P, L76V, V82A/T/F/L/S, N83D, I84V, N88S, L90M

Der phänotypische Nachweis erfolgte anhand von klinischen und biologischen Schwellenwerten der Fold Change (FC) Werte basierend auf der Monogram PhonoSense Untersuchung (Details s. statistischer Analyseplan).

Für die Analyse in diesem Abschnitt werden diejenigen Resistenzen dargestellt, die neu während des Studienverlaufs bis Woche 48 aufgetreten sind (inzidente Fälle).

Die Berechnungen beziehen sich auf die gesamte ITT-E Population (d.h. Patienten mit und ohne virologisches Versagen), da eventuell vorhandene Resistenzen, unter denen jedoch kein virologisches Versagen erfolgt, im klinischen Sinne keine patientenrelevante Bedeutung besitzen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-428 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. Woche 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	hoch	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Eine Analyse auf Vorliegen von Resistenzen bezüglich NRTI, NNRTI oder PI ist nur bei Patienten sinnvoll und technisch möglich, die (wieder) virämisch wurden (d.h. virologisch unter der jeweiligen Behandlung versagten, PDVF), weshalb dies keine prinzipiell verzerrende Selektion darstellt, sondern sozusagen das „Auffangkriterium“ zur Analyse, ob tatsächlich Resistenzen gegen NRTI, NNRTI oder PI auftraten. Die Anzahl der gefundenen Resistenzen wurde auf die Gesamtzahl im jeweiligen ITT-Kollektiv bezogen, weshalb also keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen kann. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist der Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. Woche 96“ für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Für die Studie ING114915 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential, jedoch wird das Verzerrungspotential für den unabhängig und objektiv bestimmten Endpunkt der Resistenzen bezüglich NRTI, NNRTI oder PI als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die irgendwann im Studienverlauf virämisch geworden sind bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Außerdem ist dem Labor, dass die Viruslast bestimmt, die Zuordnung des Patienten zur Behandlung in dieser Studie unbekannt, so dass auch keine Möglichkeit besteht,

Ergebnisse dahingehend zu beeinflussen. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-429 (Anhang): Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)ITT-E Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2) ¹	411	411	0 (0,0)	4 (1,0)	0,11 [0,01-2,05] 0,501
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO) ²	242	242	1 (0,4)	0 (0,0)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2) ³	411	411	0 (0,0)	4 (1,0)	0,11 [0,01-2,05] 0,501

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

Quellen: SPRING-2: Tabelle 53 im Studienbericht (Woche 48), Tabelle 55 im Studienbericht (Woche 96); FLAMINGO: Abschnitt 8.3 im Studienbericht (Woche 48)

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

¹ bei 48 Patienten (DTG: 20, RAL: 28) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

² bei 51 Patienten (DTG: 22, RAL: 29) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

³ bei 4 Patienten (DTG: 2, DRV/r: 2) lag ein protokolldefiniertes virologisches Versagen vor

Woche 48:

In SPRING-2 wurden bei vier Patienten Resistenzen gegenüber NRTI beobachtet. Diese traten alle im RAL-Arm auf. In FLAMINGO wurde lediglich bei einem Patienten Resistenzen gegenüber PI beobachtet. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. dieses Endpunkts bis Woche 48 vor.

Woche 96:

In SPRING-2 wurden zwischen Woche 48 und Woche 96 keine neu aufgetretenen Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI berichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.4 Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-430 (Anhang): Operationalisierung von „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 bzw. Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	<p>Der EQ-5D Fragebogen wurde zu Studienbeginn sowie zu Woche 24, 48 und 96 von den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Utility Score: Dargestellt wird hier die mittlere Änderung des gewichteten Summscores (Utility Score) zu Woche 48 und 96 jeweils gegenüber Baseline. Die Werte des Summscores liegen zu den erhobenen Zeitpunkten im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit).</p> <p>Thermometer Score: Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D (sog. Thermometer Score) dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen jeweils gegenüber Baseline zu Woche 48 und 96.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Angaben zu Woche 48 stammen aus dem Studienbericht zu Woche 96.</p>
ING114915 (FLAMINGO)	<p>Der EQ-5D Fragebogen wurde zu Studienbeginn sowie zu Woche 24 und 48 von den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Utility Score: Dargestellt wird hier die mittlere Änderung des gewichteten Summscores (Utility Score) zu Woche 48 gegenüber Baseline. Die Werte des Summscores liegen zu den erhobenen Zeitpunkten im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit).</p> <p>Thermometer Score: Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D (sog. Thermometer Score) dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48.</p> <p>Fehlende Werte wurden in dieser Studien durch LOCF ersetzt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-431 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 bzw. Woche 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für diese zwei randomisierten und doppelblinden (nur SPRING-2) Studien, die auf Studienebene ein niedriges bzw. hohes Verzerrungspotential besitzen, wurde das intent-to-treat Prinzip nicht vollständig umgesetzt, da nicht für alle Patienten Daten bezüglich des Lebensqualitäts-Endpunktes vorlagen. Die Auswertung kann sich damit nur auf die Patienten beziehen, für die wenigstens bei Baseline der Endpunkt vorliegt. Da nicht bekannt ist, aus welchem Grund bestimmte Patienten den Score nicht ausgefüllt hatten und der Anteil dieser Patienten pro Behandlungsgruppe für beide Studien deutlich größer als 5% des ITT-Kollektives war, könnten die Ergebnisse hierfür verzerrt sein. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann hingegen nicht vorliegen, da für die Patienten mit fehlenden Werten gerade keine Ergebnisse vorlagen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der Lebensqualität als mit erhöhtem Verzerrungspotential behaftet einzustufen (es wurde die Kategorie „hoch“ gewählt, da sie lt. den Vorgaben hierfür die einzige vorgesehene Alternative zu „niedrig“ ist).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-432 (Anhang): Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 bzw. 96 (Utility Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)ITT-E Population]		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	365	350	0,897±0,171 0,035±0,163	0,888±0,181 0,035±0,176	0,000 [-0,186-0,186] p=1,000
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	
ING114915 (FLAMINGO)	224	217	0,86±0,195 0,01±0,203	0,85±0,198 0,01±0,185	0,000 [-0,174-0,123] p=0,736

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	337	322	0,897±0,171 0,038±0,181	0,888±0,181 0,029±0,160	0,053 [-0,100-0,205] p=0,500

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Bezüglich des Utility Scores des EQ-5D sind keine deutlichen Steigerungen bzw. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen – weder zu Woche 48 noch zu Woche 96.

Tabelle 4-433 (Anhang): Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 bzw. 96 (Thermometer Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)ITT-E Population]		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	365	351	77,612±24,219 9,208±24,227	77,395±23,374 8,835±21,655	0,016 [-0,130-0,163] p=0,828
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	
ING114915 (FLAMINGO)	224	220	77,96±16,340 6,50±14,664	78,88±17,220 6,22±15,819	0,018 [-0,167-0,204] p=0,847

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (ITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	337	321	77,612±24,219 11,982±26,126	77,395±23,374 8,910±21,532	0,128 [-0,025-0,281] p=0,101

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Die Veränderungen in der visuellen Analogskala (sog. Thermometer Score) des EQ-5D zeigen allgemein eine Verbesserung in allen Behandlungsarmen. Während die Unterschiede zu Woche 48 keine deutlichen Unterschiede aufweisen, zeigen die Änderungen zu Woche 96 einen numerischen Vorteil zugunsten von DTG gegenüber RAL. Der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.5 Endpunkt „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-434 (Anhang): Operationalisierung von „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 bzw. Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Der SDM wurde im Rahmen dieser Studie nicht verwendet.
ING114915 (FLAMINGO)	<p>Der SDM Fragebogen wurde zu Studienbeginn sowie zu Woche 4, 24 und 48 von den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Symptom Bother Score: Der Symptom Bother Score kann Werte im Bereich von 0 (keine Symptome) bis 80 (maximale Belastung durch die Symptome) annehmen. Dargestellt wird die mittlere Änderung des Scores zu Woche 48 jeweils gegenüber Baseline. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Symptom Count: Symptom Count kann Werte im Bereich von 0 (keine Symptome) bis 20 (alle Symptome) annehmen. Dargestellt wird die mittlere Änderung des Scores zu Woche 48 jeweils gegenüber Baseline. Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-435 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 bzw. Woche 96“ 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
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	nein	Ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse des Endpunktes für diese offene Studie, die auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nicht vollständig umgesetzt, da nicht für alle Patienten Daten bezüglich des Lebensqualitäts-Endpunktes vorlagen. Die Auswertung kann sich damit nur auf die Patienten beziehen, für die wenigstens bei Baseline der Endpunkt vorliegt. Da nicht bekannt ist, aus welchem Grund bestimmte Patienten den Score nicht ausgefüllt hatten und der Anteil dieser Patienten pro Behandlungsgruppe für beide Studien deutlich größer als 5% des IIT-Kollektives war, könnten die Ergebnisse hierfür verzerrt sein. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann hingegen nicht vorliegen, da für die Patienten mit fehlenden Werten gerade keine Ergebnisse vorlagen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der Lebensqualität als mit erhöhtem Verzerrungspotential behaftet einzustufen (es wurde die Kategorie „hoch“ gewählt, da sie lt. den Vorgaben hierfür die einzige vorgesehene Alternative zu „niedrig“ ist).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-436 (Anhang): Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Bother Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	
ING114915 (FLAMINGO)	207	190	13,8±12,46 -2,3±11,01	14,9±13,54 -0,8±12,49	-0,128 [-0,324-0,069] p=0,204

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Die mittleren Änderungen zeigen für den Symptom Bother Score des SDM bessere Werte für die Behandlung mit DTG als für DRV/r. Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-437 (Anhang): Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Count)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Wert zu Baseline mittlere Änderung gegenüber Baseline MW ± SD		Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	
ING114915 (FLAMINGO)	222	215	6,9±5,16 -0,9±5,19	7,1±5,21 0,1±5,46	-0,188 [-0,375-0,0001] p=0,0502

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Auch für den Symptom Score des SDM sind Verbesserungen zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn im DTG-Arm zu erkennen, während sich unter DRV/r die mittlere Änderung leicht verschlechtert. Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4-H.2.6 Endpunkt „Mortalität bis Woche 48 bzw. Woche 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-438 (Anhang): Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 48 bzw. Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurden.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-439 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 48 bzw. Woche 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Für die Studie ING114915 besteht zwar auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential, jedoch wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass alle Patienten, die die Studie begonnen haben bezüglich dieses Endpunktes ausgewertet werden. Dies bedeutet, dass keine Selektionsverzerrung vorliegen kann. Deshalb kann für diesen Endpunkt von niedrigem Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-440 (Anhang): Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	1 (0,2)	1 (0,2)	1,00 [0,06-16,04] 1,000
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	0 (0,0)	0 (0,0)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	1 (0,2)	1 (0,2)	1,00 [0,06-16,04] 1,000

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

In SPRING-2 wurde jeweils ein Todesfall pro Behandlungsarm (DTG und RAL) beobachtet. In FLAMINGO wurden keine Todesfälle berichtet. Es liegen somit keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. dieses Endpunkts bis Woche 48 vor.

Woche 96:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden keine neuen Todesfälle berichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.7 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. Woche 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-441 (Anhang): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-442 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. Woche 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-443 (Anhang): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	339 (82,5)	340 (82,7)	0,98 [0,69-1,41] 0,927
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	206 (85,1)	

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	349 (84,9)	349 (84,9)	1,00 [0,68-1,47] 1,000

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

Die Raten der Patienten, für die unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 berichtet wurden, sind vergleichbar in den jeweiligen Studienarmen für SPRING-2 und FLAMINGO. Es liegen somit keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. des Auftretens unerwünschter Ereignisse bis Woche 48 vor.

Woche 96:

Bis Woche 96 sind die Raten der Patienten mit unerwünschten Ereignissen vergleichbar unter DTG und RAL.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.8 Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96 (ohne tödliche)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-444 (Anhang): Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96 (ohne tödliche)“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Vorliegen einer Leberschädigung (in Folge einer Hyperbilirubinämie) • Tod <p>Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p>
ING114915 (FLAMINGO)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Abacavir Hypersensitivitätsreaktion • Vorliegen einer Leberschädigung (in Folge einer Hyperbilirubinämie) • Tod <p>Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-445 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96 (ohne tödliche)“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-446 (Anhang): Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	29 (7,1)	31 (7,5)	0,93 [0,55-1,57] 0,789
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	
ING114915 (FLAMINGO)	242	242	26 (10,7)	13 (5,4)	1,06 [1,06-4,23] 0,033

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	41 (10,0)	48 (11,7)	0,84 [0,54-1,30] 0,432

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

In SPRING-2 sind die Raten der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 vergleichbar zwischen den beiden Studienarmen. In FLAMINGO ist die Rate unter DTG statistisch signifikant höher als unter RAL (10,7% vs. 5,4%). Für die Interpretation ist zu beachten, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vom Prüfarzt in den Studien verblindet berichtet werden. Die Häufigkeiten beschreiben keine Kausalität zur jeweiligen Studienmedikation, und Art und Schwere der Ereignisse sind ebenfalls nur summarisch abgebildet.

Woche 96:

Bis und Woche 96 sind die Raten der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas niedriger unter DTG als unter RAL (10,0% vs. 11,7%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.9 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96, die zum Studienabbruch führten“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-447 (Anhang): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96, die zum Studienabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde, das zum Ausscheiden aus der Studie führte.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-448 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96, die zum Studienabbruch führten“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes

Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-449 (Anhang): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 bzw. 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	10 (2,4)	7 (1,7)	1,44 [0,54-3,82] 0,465
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	4 (1,7)	

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	10 (2,4)	10 (2,4)	1,00 [0,41-2,43] 1,000

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

Die Rate der Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 48 abgebrochen haben, ist unter DTG in FLAMINGO statistisch signifikant geringer als unter DRV/r. In SPRING-2 ist die Rate unter DTG leicht höher als unter RAL, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Woche 96:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden für drei weitere Patienten im RAL-Arm Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse berichtet. Die Raten bis Woche 96 sind somit in beiden Studienarmen gleich (2,4%).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.10 Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-450 (Anhang): Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-451 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes

Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-452 (Anhang): Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	169 (41,1)	160 (38,9)	1,10 [0,83-1,45] 0,522
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	116 (47,9)	127 (52,5)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	182 (44,3)	169 (41,1)	1,14 [0,86-1,50] 0,359

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

Der Anteil der Patienten mit Gastrointestinalen Störungen liegt in SPRING-2 etwas höher im DTG-Arm als unter RAL. In FLAMINGO ist der Anteil unter DTG niedriger als unter DRV/r. In beiden Studien ist der Unterschied jeweils nicht statistisch signifikant.

Woche 96:

Der Anteil der Patienten mit Gastrointestinalen Störungen ist auch bis Woche 96 leicht erhöht unter DTG im Vergleich zu RAL. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.11 Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-453 (Anhang): Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 48 bzw. 96 dokumentiert wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen wurden als Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gemeldet und zusätzlich auf einer eigens dafür angelegten Seite im Dokumentationsbogen berichtet. Die hier dargestellten Daten geben dem Anteil der Patienten, für die eine Hypersensitivitätsreaktion auf diese Weise bis Woche 48 dokumentiert wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-454 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-455 (Anhang): Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	2 (0,5)	0 (0,0)	5,02 [0,24-104,98] 0,298
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	0 (0,0)	

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	2 (0,5)	0 (0,0)	5,02 [0,24-104,98] 0,298

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

In SPRING-2 wurden zwei Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen unter DTG berichtet, keine unter RAL. In FLAMINGO wurde lediglich ein Ereignis unter DRV/r gemeldet. Die Unterschiede in den jeweiligen Studien sind nicht statistisch signifikant.

Woche 96:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden in SPRING-2 keine neuen Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen berichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.12 Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-456 (Anhang): Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA "bevorzugten Terms" (Preferred Term, PT) "Hautausschlag" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

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 4-457 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes

Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-458 (Anhang): Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	18 (4,4)	12 (2,9)	1,52 [0,72-3,20] 0,268
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	9 (3,7)	15 (6,2)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	19 (4,6)	22 (5,4)	0,86 [0,46-1,61] 0,631

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

Der Anteil der Patienten mit Hautausschlag liegt in SPRING-2 etwas höher im DTG-Arm als unter RAL. In FLAMINGO ist der Anteil unter DTG niedriger als unter DRV/r. In beiden Studien ist der Unterschied jeweils nicht statistisch signifikant.

Woche 96:

Bis Woche 96 ist der Anteil der Patienten mit Hautausschlag etwas niedriger unter DTG im Vergleich zu RAL. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.13 Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-459 (Anhang): Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 bzw. 96 mind. ein ALT-Laborwert vom Grad 3 oder 4 dokumentiert wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. ein ALT-Laborwert vom Grad 3 oder 4 dokumentiert wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-460 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-461 (Anhang): Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	9 (2,2)	7 (1,7)	1,29 [0,48-3,50] 0,615
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	9 (3,7)	

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	10 (2,4)	8 (1,9)	1,26 [0,49-3,22] 0,634

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Raten der Patienten mit hepatobiliären Störungen in SPRING-2 und FLAMINGO.

Woche 96:

Auch bis Woche 96 ist der Anteil der Patienten mit hepatobiliären Störungen nur leicht erhöht unter DTG im Vergleich zu RAL. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.14 Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-462 (Anhang): Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 bzw. 96 mind. eine Kreatinin-Toxizität vom Grad 3 oder 4 dokumentiert wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die bis Woche 48 mind. eine Kreatinin-Toxizität vom Grad 3 oder 4 dokumentiert wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-463 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-464 (Anhang): Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	0 (0,0)	

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall, n.d. = nicht definiert

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Es wurden keine Kreatinin-Toxizitäten vom Grad 3 oder Grad 4 dokumentiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4-H.2.15 Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-465 (Anhang): Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird. In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁵ FDA 2005) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil derjenigen Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 mind. ein Ereignis berichtet wurde, das mit Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird. In Anlehnung an die ICH E14 Guidance der FDA (⁴⁵ FDA 2005) werden folgende Ereignisse berücksichtigt: Torsade de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Fibrillation, Synkope, Krampfanfall.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-466 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-

treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-467 (Anhang): Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	2 (0,5)	5** (1,2)	0,40 [0,08-2,06] 0,176
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	8 (3,3)	1 (0,4)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	2 (0,5)	5 (1,2)	0,40 [0,08-2,06] 0,176

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

** im Studienbericht für Woche 48 ist ein zusätzlicher Fall (Bewusstseinsverlust) mit aufgeführt, der aber im Studienbericht für Woche 96 nicht als Torsade de Pointes Ereignis gezählt wurde

Woche 48:

In SPRING-2 ist der Anteil der Torsade de Pointes Ereignisse etwas höher unter RAL als unter DTG. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. In FLAMINGO ist der Anteil unter DTG statistisch signifikant höher unter DTG als unter DRV/r. Für die Interpretation ist zu beachten, dass es sich hierbei um Verdachtsfälle von Torsades de Pointes handelt, die vom Prüfarzt in den Studien verblindet berichtet wurden. Die Häufigkeiten beschreiben keine Kausalität zur jeweiligen Studienmedikation. Es kann dem Studienbericht entnommen werden, um welche Art von Ereignissen es sich im Detail handelte.

Woche 96:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden in SPRING-2 keine neuen Torsade de Pointes Ereignisse gemeldet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.16 Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-468 (Anhang): Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Erkrankungen des Nervensystems" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-469 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes

Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-470 (Anhang): Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	81 (19,7)	90 (21,9)	0,88 [0,62-1,23] 0,440
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	55 (22,7)	46 (19,0)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	93 (22,6)	103 (25,1)	0,87 [0,63-1,21] 0,413

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

Hinsichtlich der berichteten ZNS Störungen sind in beiden Studien keine wesentlichen Unterschiede bis Woche 48 zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen. In SPRING-2 ist der Anteil unter DTG etwas niedriger als unter RAL, in FLAMINGO etwas höher unter DTG als unter DRV/r.

Woche 96:

Auch bis Woche 96 ist der Unterschied zugunsten von DTG nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.17 Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-471 (Anhang): Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Psychiatrische Erkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-472 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes

Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-473 (Anhang): Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	81 (19,7)	73 (17,8)	1,14 [0,80-1,61] 0,475
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	46 (19,0)	35 (14,5)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	94 (22,9)	86 (20,9)	0,87 [0,80-1,56] 0,500

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Woche 48:

In beiden Studien ist der Anteil der Patienten mit psychiatrischen Störungen bis Woche 48 unter DTG etwas höher als unter RAL bzw. unter DRV/r. Der Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Woche 96:

Auch bis Woche 96 ist in FLAMINGO der Unterschied zugunsten von RAL nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.18 Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-474 (Anhang): Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-475 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest

einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-476 (Anhang): Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	59 (14,4)	65 (15,8)	0,89 [0,61-1,31] 0,559
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	39 (16,1)	

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	74 (18,0)	86 (20,9)	0,83 [0,59-1,17] 0,291

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

In beiden Studien ist der Anteil der Patienten mit Störungen des Muskel-Skelett-Systems bis Woche 48 unter DTG niedriger als unter RAL bzw. unter DRV/r. Der Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Woche 96:

Auch bis Woche 96 ist in FLAMINGO der Unterschied zugunsten von DTG nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.19 Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-477 (Anhang): Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Herzerkrankungen" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-478 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes

Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-479 (Anhang): Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	5 (1,2)	6 (1,5)	0,83 [0,25-2,75] 0,762
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	10 (4,1)	2 (0,8)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	5 (1,2)	9 (1,5)	0,55 [0,18-1,66] 0,288

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

In SPRING-2 bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen DTG und RAL bzgl. der kardiovaskulären Störungen. In FLAMINGO ist der Anteil unter DTG statistisch signifikant höher unter DTG als unter DRV/r. Für die Interpretation ist zu beachten, dass die psychiatrischen Ereignisse vom Prüfarzt in den Studien verblindet berichtet werden. Die Häufigkeiten beschreiben keine Kausalität zur jeweiligen Studienmedikation, und Art und Schwere der Ereignisse sind ebenfalls nur summarisch abgebildet.

Woche 96:

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden in SPRING-2 für drei neue Patienten im RAL-Arm kardiovaskuläre Störungen gemeldet. Der Unterschied zugunsten von DTG gegenüber RAL ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.20 Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-480 (Anhang): Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-481 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 bzw. 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-482 (Anhang): Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	18 (4,4)	21 (5,1)	0,85 [0,45-1,62] 0,623
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	20 (8,3)	21 (8,7)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	21 (5,1)	25 (6,1)	0,83 [0,46-1,51] 0,544

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

Hinsichtlich der berichteten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sind in beiden Studien keine wesentlichen Unterschiede bis Woche 48 zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen. Sowohl in SPRING-2 als auch in FLAMINGO ist der Anteil etwas niedriger unter DTG als unter RAL bzw. DRV/r. Der Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Woche 96:

Auch bis Woche 96 ist der Unterschied zugunsten von DTG nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.

4-H.2.21 Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48 bzw. 96“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-483 (Anhang): Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 48 bzw. 96“

Studie	Operationalisierung
ING113086 (SPRING-2)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" im Rahmen der Studie bis Woche 48 bzw. 96 gemeldet wurde.
ING114915 (FLAMINGO)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der MedDRA Systemklasse (System Organ Class, SOC) "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-484 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 48 bzw. 96“ 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
ING113086 (SPRING-2)	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
ING114915 (FLAMINGO)	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für die randomisierte und doppelblinde Studie ING113086, die auf Studienebene bereits ein niedriges Verzerrungspotential besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist dieser Endpunkt für diese Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet einzustufen.

Die offene Studie ING114915 besitzt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential. Das intent-to-treat Prinzip wurde in der Analyse dieses Endpunktes nach den anerkannten Standards umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf der Safety Population und umfasst damit alle Patienten, die zumindest einmal Studienmedikation erhalten haben oder erhalten haben könnten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Jedoch muss das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als potentiell hochverzerrt eingestuft werden, da ein erhöhter Reporting-Bias wegen der nicht vorhandenen Verblindung der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-485 (Anhang): Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48 bzw. 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Woche 48					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse [(m)Safety Population]		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	26 (6,3)	35 (8,5)	0,73 [0,43-1,23] 0,233
Studie	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG* 50 mg qd	DRV/r* 800/100mg qd	DTG vs. DRV/r
	ING114915 (FLAMINGO)	242	242	11 (4,5)	18 (7,4)

Woche 96					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING113086 (SPRING-2)	411	411	41 (10,0)	44 (10,7)	0,92 [0,59-1,45] 0,731

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, DRV/r = Darunavir/Ritonavir, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie (ABC/3TC oder TDF/FTC)

Woche 48:

Sowohl in SPRING-2 als auch in FLAMINGO ist der Anteil der berichteten Neoplasmen etwas niedriger unter DTG als unter RAL bzw. DRV/r. Der Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Woche 96:

Auch bis Woche 96 ist der Unterschied zugunsten von DTG nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Vergleichstherapie in beiden Studien unterschiedlich ist.