

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq[®])

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: 11.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	23
Abkürzungsverzeichnis	28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	32
4.2 Methodik.....	43
4.2.1 Fragestellung.....	43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	45
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	74
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	89
4.3.1.3.1 Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – RCT.....	93
4.3.1.3.2 Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ – RCT.....	103
4.3.1.3.3 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ – RCT.....	111
4.3.1.3.4 Endpunkt „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ – RCT.....	118

4.3.1.3.5	Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ – RCT	124
4.3.1.3.6	Endpunkt „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ – RCT	132
4.3.1.3.7	Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ – RCT.....	138
4.3.1.3.8	Endpunkt „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ – RCT	143
4.3.1.3.9	Endpunkt „Mortalität bis Woche 48“ – RCT	147
4.3.1.3.10	Endpunkt „Mortalität bis Woche 96“ – RCT	150
4.3.1.3.11	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ – RCT	152
4.3.1.3.12	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ – RCT	157
4.3.1.3.13	Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ – RCT	161
4.3.1.3.14	Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ – RCT	167
4.3.1.3.15	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – RCT.....	172
4.3.1.3.16	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ – RCT.....	177
4.3.1.3.17	Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – RCT	181
4.3.1.3.18	Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ – RCT	186
4.3.1.3.19	Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – RCT	190
4.3.1.3.20	Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ – RCT	193
4.3.1.3.21	Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ – RCT.....	196
4.3.1.3.22	Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 96“ – RCT.....	201
4.3.1.3.23	Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – RCT.....	206
4.3.1.3.24	Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ – RCT.....	211
4.3.1.3.25	Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ – RCT	215
4.3.1.3.26	Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 96“ – RCT	218
4.3.1.3.27	Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – RCT.....	221
4.3.1.3.28	Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 96“ – RCT.....	225
4.3.1.3.29	Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48“ – RCT.....	228
4.3.1.3.30	Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 96“ – RCT.....	233
4.3.1.3.31	Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – RCT	237
4.3.1.3.32	Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ – RCT	242
4.3.1.3.33	Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – RCT	246
4.3.1.3.34	Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ – RCT.....	251
4.3.1.3.35	Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – RCT	255
4.3.1.3.36	Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ – RCT	260
4.3.1.3.37	Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – RCT	264
4.3.1.3.38	Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ – RCT	269

4.3.1.3.39	Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ – RCT	273
4.3.1.3.40	Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 96“ – RCT	278
4.3.1.3.41	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ – RCT	282
4.3.1.3.42	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ – RCT	288
4.3.1.3.43	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ – RCT	298
4.3.1.3.44	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ – RCT	302
4.3.1.3.45	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ – RCT	306
4.3.1.3.46	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ – RCT	310
4.3.1.3.47	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ – RCT	314
4.3.1.3.48	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ – RCT	318
4.3.1.3.49	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – RCT	322
4.3.1.3.50	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ – RCT	329
4.3.1.3.51	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – RCT	339
4.3.1.3.52	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ – RCT	343
4.3.1.3.53	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 48“ – RCT	347
4.3.1.3.54	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 96“ – RCT	354
4.3.1.3.55	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ – RCT	358
4.3.1.3.56	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ – RCT	362
4.3.1.3.57	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 48“ – RCT	366
4.3.1.3.58	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Renale Störungen bis Woche 96“ – RCT	370
4.3.1.3.59	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 48“ – RCT	374
4.3.1.3.60	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Torsade de Pointes bis Woche 96“ – RCT	378
4.3.1.3.61	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 48“ – RCT	382
4.3.1.3.62	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 96“ – RCT	392
4.3.1.3.63	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – RCT	399

4.3.1.3.64	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ – RCT	409
4.3.1.3.65	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – RCT	413
4.3.1.3.66	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ – RCT	420
4.3.1.3.67	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – RCT	424
4.3.1.3.68	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ – RCT	428
4.3.1.3.69	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – RCT	435
4.3.1.3.70	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ – RCT	439
4.3.1.3.71	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 48“ – RCT	443
4.3.1.3.72	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 96“ – RCT	449
4.3.1.3.73	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	453
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	460
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	460
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	460
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	460
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	461
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	461
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	463
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	464
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	464
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	464
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	465
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	465
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	466
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	467
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	467
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	467
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	467
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	467
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	468
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	468
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	469
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	469
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	470

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	486
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	486
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	486
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	486
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	487
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	487
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	488
4.7	Referenzliste.....	490
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		495
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		499
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		501
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		502
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		522
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		565
Anhang 4-G : Liste der Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktionen als Effektschätzer für dichotome Endpunkte		588

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie	32
Tabelle 4-2: Übersicht der Studien, die als Datenquellen im Dossier verwendet werden	34
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselktion	35
Tabelle 4-4: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten	38
Tabelle 4-5: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten	41
Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	42
Tabelle 4-7: Überblick über die zweckmäßige Vergleichstherapie	44
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselktion für RCT	47
Tabelle 4-9: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie	49
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [(ITT-E Population (SPRING-1 und SINGLE) bzw. mITT-E Population (SAILING)]	86
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“	94
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99

Tabelle 4-22: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“	104
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-26: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“.....	112
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“	119
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“	125
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“	133
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“	138
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 und 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Utility Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 48 (Thermometer Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Lebensqualität: EQ-5D zu Woche 96 (Utility und Thermometer Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“	143
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 und 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (Symptom Bother Score und Symptom Count)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 96 (Symptom Bother Score und Symptom Count)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 48“	147
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Mortalität bis Woche 96“	150
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Mortalität bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“.....	152
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-57: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“	157
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-61: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“	162
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... ..	163
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164

Tabelle 4-65: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“	167
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... ..	168
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-69: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“	172
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-73: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“	177
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-77: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“	181
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-81: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“	186
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-85: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-86: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“	190
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“	193
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 48“	196
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-95: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-96: Operationalisierung von „Hautausschlag bis Woche 96“	201
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hautausschlag bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-99: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“	206
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-103: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“	211

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-107: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-108: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 48“.....	215
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-111: Operationalisierung von „Renale Störungen bis Woche 96“.....	218
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renale Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	218
Tabelle 4-113: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-114: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 48“.....	221
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-116: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-117: Operationalisierung von „Torsade de Pointes bis Woche 96“.....	225
Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-119: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-120: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 48“	228
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-122: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-123: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-124: Operationalisierung von „ZNS Störungen bis Woche 96“	233
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ZNS Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-126: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-127: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235

Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“.....	237
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-131: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Tabelle 4-132: Operationalisierung von „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“	242
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-134: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243
Tabelle 4-135: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-136: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“	246
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-138: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-139: 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	249
Tabelle 4-140: Operationalisierung von „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“	251
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-143: 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	253
Tabelle 4-144: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“	255
Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-147: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258

Tabelle 4-148: Operationalisierung von „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“	260
Tabelle 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-151: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-152: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“	264
Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-155: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-156: Operationalisierung von „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“	269
Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-159: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-160: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 48“	273
Tabelle 4-161: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-162: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-163: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	276
Tabelle 4-164: Operationalisierung von „Neoplasmen bis Woche 96“	278
Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Neoplasmen bis Woche 96“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278
Tabelle 4-166: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-167: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	280
Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	284
Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	285

Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	286
Tabelle 4-171: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	287
Tabelle 4-172: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	288
Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	289
Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	290
Tabelle 4-175: Ergebnisse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	291
Tabelle 4-176: 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	292
Tabelle 4-177: 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.....	292
Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	298
Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht.....	299
Tabelle 4-180: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	300
Tabelle 4-181: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	301
Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	302
Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht.....	303
Tabelle 4-184: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	304
Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	305
Tabelle 4-186: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	306
Tabelle 4-187: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	307
Tabelle 4-188: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität ..	308

Tabelle 4-189: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	309
Tabelle 4-190: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	310
Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	311
Tabelle 4-192: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität..	312
Tabelle 4-193: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	313
Tabelle 4-194: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	314
Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	315
Tabelle 4-196: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	316
Tabelle 4-197: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	317
Tabelle 4-198: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	318
Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	319
Tabelle 4-200: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	320
Tabelle 4-201: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	321
Tabelle 4-202: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	322
Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	323
Tabelle 4-204: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	324

Tabelle 4-205: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	325
Tabelle 4-206: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität	326
Tabelle 4-207: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	329
Tabelle 4-208: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	330
Tabelle 4-209: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	331
Tabelle 4-210: Ergebnisse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	332
Tabelle 4-211: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	333
Tabelle 4-212: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität	334
Tabelle 4-213: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	339
Tabelle 4-214: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	340
Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	341
Tabelle 4-216: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	342
Tabelle 4-217: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	343
Tabelle 4-218: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	344
Tabelle 4-219: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	345
Tabelle 4-220: Ergebnisse für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	346
Tabelle 4-221: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	347
Tabelle 4-222: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	348
Tabelle 4-223: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	349

Tabelle 4-224: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	350
Tabelle 4-225: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter	351
Tabelle 4-226: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	354
Tabelle 4-227: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	355
Tabelle 4-228: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	356
Tabelle 4-229: Ergebnisse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	357
Tabelle 4-230: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	358
Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	359
Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	360
Tabelle 4-233: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	361
Tabelle 4-234: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	362
Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	363
Tabelle 4-236: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	364
Tabelle 4-237: Ergebnisse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	365
Tabelle 4-238: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	366
Tabelle 4-239: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	367
Tabelle 4-240: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	368
Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	369
Tabelle 4-242: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	370
Tabelle 4-243: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	371

Tabelle 4-244: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	372
Tabelle 4-245: Ergebnisse für „Renale Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	373
Tabelle 4-246: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	374
Tabelle 4-247: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	375
Tabelle 4-248: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	376
Tabelle 4-249: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	377
Tabelle 4-250: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	378
Tabelle 4-251: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	379
Tabelle 4-252: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	380
Tabelle 4-253: Ergebnisse für „Torsade de Pointes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	381
Tabelle 4-254: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	382
Tabelle 4-255: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	383
Tabelle 4-256: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	384
Tabelle 4-257: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	385
Tabelle 4-258: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	386
Tabelle 4-259: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast	386
Tabelle 4-260: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	392
Tabelle 4-261: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	393
Tabelle 4-262: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	394
Tabelle 4-263: Ergebnisse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	395

Tabelle 4-264: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	396
Tabelle 4-265: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	399
Tabelle 4-266: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	400
Tabelle 4-267: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	401
Tabelle 4-268: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	402
Tabelle 4-269: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter	403
Tabelle 4-270: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht	403
Tabelle 4-271: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	409
Tabelle 4-272: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	410
Tabelle 4-273: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	411
Tabelle 4-274: Ergebnisse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	412
Tabelle 4-275: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	413
Tabelle 4-276: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	414
Tabelle 4-277: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	415
Tabelle 4-278: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	416
Tabelle 4-279: 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	417
Tabelle 4-280: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	420

Tabelle 4-281: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht.....	421
Tabelle 4-282: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	422
Tabelle 4-283: Ergebnisse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	423
Tabelle 4-284: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	424
Tabelle 4-285: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht.....	425
Tabelle 4-286: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	426
Tabelle 4-287: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	427
Tabelle 4-288: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	428
Tabelle 4-289: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht.....	429
Tabelle 4-290: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	430
Tabelle 4-291: Ergebnisse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	431
Tabelle 4-292: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter.....	432
Tabelle 4-293: 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.....	432
Tabelle 4-294: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	435
Tabelle 4-295: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht.....	436
Tabelle 4-296: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität.....	437
Tabelle 4-297: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	438
Tabelle 4-298: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	439

Tabelle 4-299: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	440
Tabelle 4-300: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	441
Tabelle 4-301: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast	442
Tabelle 4-302: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	443
Tabelle 4-303: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	444
Tabelle 4-304: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	445
Tabelle 4-305: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	446
Tabelle 4-306: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität.....	447
Tabelle 4-307: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter.....	449
Tabelle 4-308: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht	450
Tabelle 4-309: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Ethnizität	451
Tabelle 4-310: Ergebnisse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Baseline Viruslast.....	452
Tabelle 4-311: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten	454
Tabelle 4-312: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten	458
Tabelle 4-313: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	461
Tabelle 4-314: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	461
Tabelle 4-315: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	462
Tabelle 4-316: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	462
Tabelle 4-317: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	463
Tabelle 4-318: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	465
Tabelle 4-319: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	465
Tabelle 4-320: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	466

Tabelle 4-321: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	468
Tabelle 4-322: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten	471
Tabelle 4-323: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten	478
Tabelle 4-324: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten (SAILING Gesamtstudienkollektiv).....	480
Tabelle 4-325: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	486
Tabelle 4-326: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	489
Tabelle 4-327 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING112276 (SPRING-1).....	523
Tabelle 4-328 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING114467 (SINGLE).....	537
Tabelle 4-329 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ING111762 (SAILING).....	549
Tabelle 4-330 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING112276 (SPRING-1).....	566
Tabelle 4-331 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING114467 (SINGLE).....	573
Tabelle 4-332 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ING111762 (SAILING).....	581
Tabelle 4-333 (Anhang): Odds Ratio und absolute Risikoreduktion für dichotome Endpunkte.....	588

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 2: MSDF (Snapshot) Algorithmus	97
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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	101
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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	110
Abbildung 5: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	156
Abbildung 6: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	160
Abbildung 7: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	166
Abbildung 8: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	171
Abbildung 9: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	176
Abbildung 10: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	180
Abbildung 11: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	185
Abbildung 12: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	189

Abbildung 13: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	200
Abbildung 14: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	205
Abbildung 15: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	210
Abbildung 16: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	214
Abbildung 17: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	232
Abbildung 18: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	236
Abbildung 19: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	241
Abbildung 20: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	245
Abbildung 21: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	250
Abbildung 22: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	254
Abbildung 23: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	259
Abbildung 24: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	263
Abbildung 25: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	268

Abbildung 26: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	272
Abbildung 27: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	277
Abbildung 28: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	281
Abbildung 29: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	294
Abbildung 30: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	295
Abbildung 31: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	296
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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio.....	297
Abbildung 33: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	327
Abbildung 34: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	328
Abbildung 35: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Männer; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	335
Abbildung 36: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Frauen; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	336
Abbildung 37: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	337
Abbildung 38: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	338
Abbildung 39: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	352
Abbildung 40: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	353
Abbildung 41: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	388
Abbildung 42: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	389
Abbildung 43: Meta-Analyse für „ZNS Störungen 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	390
Abbildung 44: Meta-Analyse für „ZNS Störungen 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	391
Abbildung 45: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	397
Abbildung 46: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	398
Abbildung 47: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	405
Abbildung 48: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	406
Abbildung 49: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	407
Abbildung 50: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	408
Abbildung 51: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	418
Abbildung 52: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	419
Abbildung 53: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter \geq 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	433
Abbildung 54: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Baseline Viruslast \leq 100.000 Kopien/ml; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	434
Abbildung 55: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio	448
Abbildung 56: Flowchart der Phase IIb-Studie ING112276 (SPRING-1)	536
Abbildung 57: Flowchart der Phase III-Studie ING114467 (SINGLE)	548
Abbildung 58: Flowchart der Phase III-Studie ING111762 (SAILING).....	564

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
DAIDS	Division of AIDS
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir mit Ritonavir als Booster
DTG	Dolutegravir
DTG/ABC/3TC	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
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 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel 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, die mindestens 40 kg wiegen.

Intervention:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50/600/300 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie.

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 Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	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><i>Konkret für den Nachweis des Zusatznutzens von Triumeq® ausgewählt:</i></p> <p><i>Raltegravir + individuelle Hintergrundtherapie</i></p>
--	--

Endpunkte:

Folgende Endpunkte wurden in den Studien untersucht:

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)

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Mortalität bis Woche 48 und 96
- Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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).

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	Raltegravir

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	HIV infizierte Jugendliche (≥ 12 Jahre) oder Erwachsene	1	HIV-negative Patienten oder Kinder < 12 Jahre	1
Intervention	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50/600/300mg einmal täglich 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
--------------	----------------------	---	----------------------	---

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden für alle relevanten Patientenpopulationen 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 beide Populationen: der nicht vorbehandelten Patienten bzw. der vorbehandelten Patienten. Für die Population der nicht vorbehandelten Patienten wurden zusätzlich – soweit möglich - meta-analytische Berechnungen auf Basis der beiden eingeschlossenen RCT durchgeführt. Alle eingeschlossenen RCT besitzen jeweils niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene.

In der Population der vorbehandelten Patienten verbleiben für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC nur 5 Patienten aus dem randomisierten DTG-Arm der SAILING-Studie. Diese Patienten erhielten in der Studie DTG + ABC/3TC und kommen streng nach Fachinformation für die Behandlung mit der Fixkombination in Frage. Als zusätzliches Kriterium weisen sie keine Resistenzen gegen ABC/3TC auf. Die Ergebnisse dieser 5 Patienten sind deskriptiv den Ergebnissen des kompletten Vergleichsarms aus SAILING gegenübergestellt. Wegen der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppenanalyse von SAILING kann das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Die Subgruppenanalyse wird dennoch dargestellt, um die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von der Gesamtstudie SAILING (DTG vs. RAL) auf die Population, die mit DTG/ABC/3TC behandelt werden zu untermauern. Die Diskussion dieses Aspektes und die daraus resultierende Einstufung des Zusatznutzens erfolgt im Abschnitt 4.4.2.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 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.

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 RR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für DTG/ABC/3TC
Viruslast < 50 Kopien/ml	1,11 [1,03-1,20], p=0,007	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	1,19 [1,09-1,30], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	0,96 [0,82-1,12], p=0,595	kein Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	SINGLE: 3,04 [0,12-74,32], p=0,496	kein Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	SINGLE: 0,07 [0,004-1,18], p=0,065	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	SINGLE: 0,20 [0,01-4,20], p=0,302	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4)	1,18 [0,30-4,59], p=0,815	kein Zusatznutzen/-schaden
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,89 [0,61-1,28], p=0,526	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,29 [0,17-0,50], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Gastrointestinale Störungen	1,03 [0,89-1,18], p=0,716	kein Zusatznutzen/-schaden
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	SINGLE: 0,41[0,08-2,08], p=0,278	kein Zusatznutzen/-schaden
Hautausschlag	0,39 [0,26-0,58], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,17-0,92], p=0,031	Beleg für geringen Zusatznutzen
Renale Störungen	SINGLE: 1,21 [0,37-3,95], p=0,747	kein Zusatznutzen/-schaden
Torsade de Pointes	SINGLE: 0,51 [0,15-1,67], p=0,263	kein Zusatznutzen/-schaden

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

ZNS Störungen		0,54 [0,45-0,64], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
	Männer	0,46 [0,33-0,65], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
	Frauen	1,07 [0,70-1,64], p=0,745	kein Zusatznutzen/-schaden
Psychiatrische Störungen		0,80 [0,66-0,98], p=0,034	Beleg für geringen Zusatznutzen
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes		1,16 [0,92-1,47], p=0,212	kein Zusatznutzen/-schaden
Kardiovaskuläre Störungen		1,35 [0,57-3,21], p=0,495	kein Zusatznutzen/-schaden
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		1,14 [0,52-2,47], p=0,747	kein Zusatznutzen/-schaden
Neoplasmen		2,46 [0,21-28,32], p=0,471	kein Zusatznutzen/-schaden

* Modell mit zufälligen Effekten

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

ING111762 (SAILING)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für DTG/ABC/3TC
Viruslast < 50 Kopien/ml	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	kein Zusatznutzen
EQ-5D Utility Score (mittlere Änderung zu Baseline), MW ± SD	kein Zusatznutzen
EQ-5D Thermometer Score (mittlere Änderung zu Baseline), MW ± SD	kein Zusatznutzen
Mortalität	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4)	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	kein Zusatznutzen/-schaden
Gastrointestinale Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	kein Zusatznutzen/-schaden
Hautausschlag	kein Zusatznutzen/-schaden
Hepatobiliäre Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Renale Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Torsade de Pointes	kein Zusatznutzen/-schaden
ZNS Störungen	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Psychiatrische Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Neoplasmen	kein Zusatznutzen/-schaden

Abkürzungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

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 ohne vorliegende Primärresistenzen gegenüber Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin, die HLA-B*5701 negativ sind: „Nicht vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen“	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne vorliegende Resistenzen gegenüber Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin, die HLA-B*5701 negativ sind: „Vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen“	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Patientenpopulation:

HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen.

Intervention:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50/600/300 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie.

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 Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	<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 von Triumeq® ausgewählt:</i></p> <p><i>Raltegravir + individuelle Hintergrundtherapie</i></p>

Endpunkte:

Folgende Endpunkte wurden in den Studien untersucht:

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)

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Mortalität bis Woche 48 und 96
- Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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).

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/Abacavir/Lamivudin 50/600/300mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Therapie	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<p><u>Nicht vorbehandelte Patienten:</u></p> <p>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></p> <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>	3	andere Vergleichstherapien bzw. abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	<p>Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit <p>sind berichtet</p>	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/Abacavir/Lamivudin ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen.

Intervention:

Die Intervention gibt den Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels wieder. Demnach soll Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50/600/300 mg einmal täglich eingenommen werden als Bestandteil einer antiretroviralen Therapie.

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	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 (¹EMA 2008).

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

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden validierte Filter (²Wong 2006) für die Suche nach RCT 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 Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die 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](http://www.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, 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 entsprechend der 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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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.

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 sowie der Krankheitslast jeweils zu Studienbeginn beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

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

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten:

Als patientenrelevante Endpunkte werden Ergebnisse zur Wirksamkeit, Lebensqualität, Sicherheit/Verträglichkeit und Mortalität 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 insbesondere der Einzelsubstanz Dolutegravir (³ G-BA 2014) sowie der antiretroviralen Substanz Rilpivirin sowie der fixen Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil anerkannt (⁴ G-BA 2012, ⁵ G-BA 2012). Das Absinken der Viruslast gilt als allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (¹ EMA 2008, ⁶ DAIG 2014, ⁷ 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 (⁸ G-BA 2012) im selben Anwendungsgebiet anerkannt. Auch im G-BA Beratungsgespräch am 30. September 2013 (⁹ 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/Abacavir/Lamivudin 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 (⁸ G-BA 2012) im selben Anwendungsgebiet anerkannt. Auch im G-BA Beratungsgespräch am 30. September 2013 (⁹ 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/Abacavir/Lamivudin 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 (¹⁰ 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 (¹¹ Justice 2001, ¹² 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 (Grad 3 oder 4) 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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin abbilden zu können und andererseits relevante Ereigniskategorien der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigen zu können. Letztere wurden aus den Fachinformationen der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Arzneimittel identifiziert. In Übereinstimmung mit dieser Auswahl aus den Fachinformationen wurden die folgenden Ereigniskategorien bereits in den Studienprotokollen und den statistischen

Analyseplänen der für den Zusatznutzen herangezogenen Studien als von besonderem Interesse festgelegt.

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

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

Als Effektschätzer wird für dichotome Endpunkte das Relative Risiko inklusive des zugehörigen 95% Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Für die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf Einzelstudienebene wird zudem das Odds Ratio 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 Relativen Risiken 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.

An dieser Stelle sei ein Vorgriff auf die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 erlaubt, um die entsprechende methodische Darstellung beschreiben zu können. Im konkreten Fall der eingeschlossenen Studie für die vorbehandelten Patienten wird aus methodischen Gründen bewusst auf die Darstellung von Effektschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten verzichtet, da im Behandlungsarm mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin lediglich fünf Patienten in die Analyse eingeschlossen sind. Die Ergebnisdarstellung erfolgt in diesem Fall anhand der Ereignis- und Prozentangaben für dichotome Endpunkte bzw. anhand Mittelwerten und Standardabweichungen für kontinuierliche Endpunkte.

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 Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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.

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 durchgeführt. Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten werden mittels Relativer Risiken und der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle angegeben und auch primär anhand der Relativen Risiken interpretiert. Zusätzlich werden Meta-Analysen für das Odds Ratio berechnet und grafisch dargestellt.

Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete validierte Relevanzschwellen vorliegen – durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95% Konfidenzintervallen) zusammengefasst. Im Falle des Fehlens geeigneter 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 (und folglich keine Meta-Analyse) 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 (¹³ Higgins 2003). Zusätzlich wird die Q-Statistik des Heterogenitätstests mit dem zugehörigen p-Wert angegeben. 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 wurde im Einzelfall auf das Durchführen einer Meta-Analyse verzichtet.

Grafisch werden die Ergebnisse der Meta-Analysen (Relative Risiken, Odds Ratios bzw. Mittelwertsdifferenzen/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.

Untersuchungen hinsichtlich eventueller Verzerrungen durch Publikationsbias mittels Funnel-Plot-Darstellungen wurden angesichts der zu erwartenden geringen Anzahl von Studien für das zu bewertende Arzneimittel und der damit höchstwahrscheinlich vollständig vorliegenden relevanten Evidenz nicht als notwendig erachtet. Finden alle relevanten Studien des zu bewertenden Arzneimittels, 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 Wirksamkeitseindpunkte ohnehin verdeckt erfolgte (und somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial dafür besteht) und zudem überwiegend

lediglich geringe Heterogenität (maximal mäßige für einzelne Endpunkte) 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 Relativen Risiken, die primär zur Interpretation des Zusatznutzens verwendet werden, Odds Ratios 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.

Desweiterm 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.

Für das Kollektiv der nicht vorbehandelten Patienten werden Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die vorbehandelten Patienten werden im Rahmen der vorliegenden Nutzen-/Zusatznutzenbewertung keine Subgruppen analysiert, da die Fallzahl im Behandlungsarm mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin lediglich fünf Patienten enthält. Eine Darstellung der Subgruppen ist hierfür nicht sinnvoll, sie käme annähernd einer Einzelbeschreibung von Patienten gleich.

Folgende Subgruppen werden für die nicht vorbehandelten Patienten analysiert und dargestellt:

- Alter (< vs. \geq 36 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnizität (Weiße vs. Nicht-Weiße)
- Baseline-Viruslast (\leq vs. $>$ 100.000 Kopien/ml)

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 zusätzliche 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 rasante 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 Zentrumseffekten, 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 beigelegt 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/Abacavir/Lamivudin 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 meta-analytischen Interaktionstests herangezogen. Dabei besteht bei einem p-Wert $<0,05$ ein Beleg und bei $0,05 \leq p < 0,20$ ein Hinweis auf Effektmodifikation (¹⁴IQWiG 2013). 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 (¹⁴IQWiG 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. 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 bezüglich des Zusatznutzens auch auf Subgruppenniveau interpretiert. Liegt lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, werden die Ergebnisse bezüglich des Zusatznutzens weiterhin bezüglich der Gesamtpopulation interpretiert.

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 Patienten ab.

Die durchgeführten Meta-Analysen werden analog zu denjenigen der Gesamtpopulation anhand des Relativen Risikos und des Odds Ratios 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 Effektschätzer für die Darstellung der Ergebnisse in den Subgruppen auf Ebene der Einzelstudien sowie der Meta-Analysen wurden mit der Software *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat™, USA), Version 2.2.064, berechnet. Die Interaktionstest wurden mittels derselben Software durchgeführt. Hierfür wurden die studienübergreifenden (meta-analytischen) p-Werte des Heterogenitätstests ermittelt, im Falle des Vorliegens von Ereignissen in lediglich einer Studie, wird der studienspezifische p-Wert angegeben.

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-

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.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

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. Lüthmann, 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.

- *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 werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-10: 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 4-10 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 30.06.2014 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: 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.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

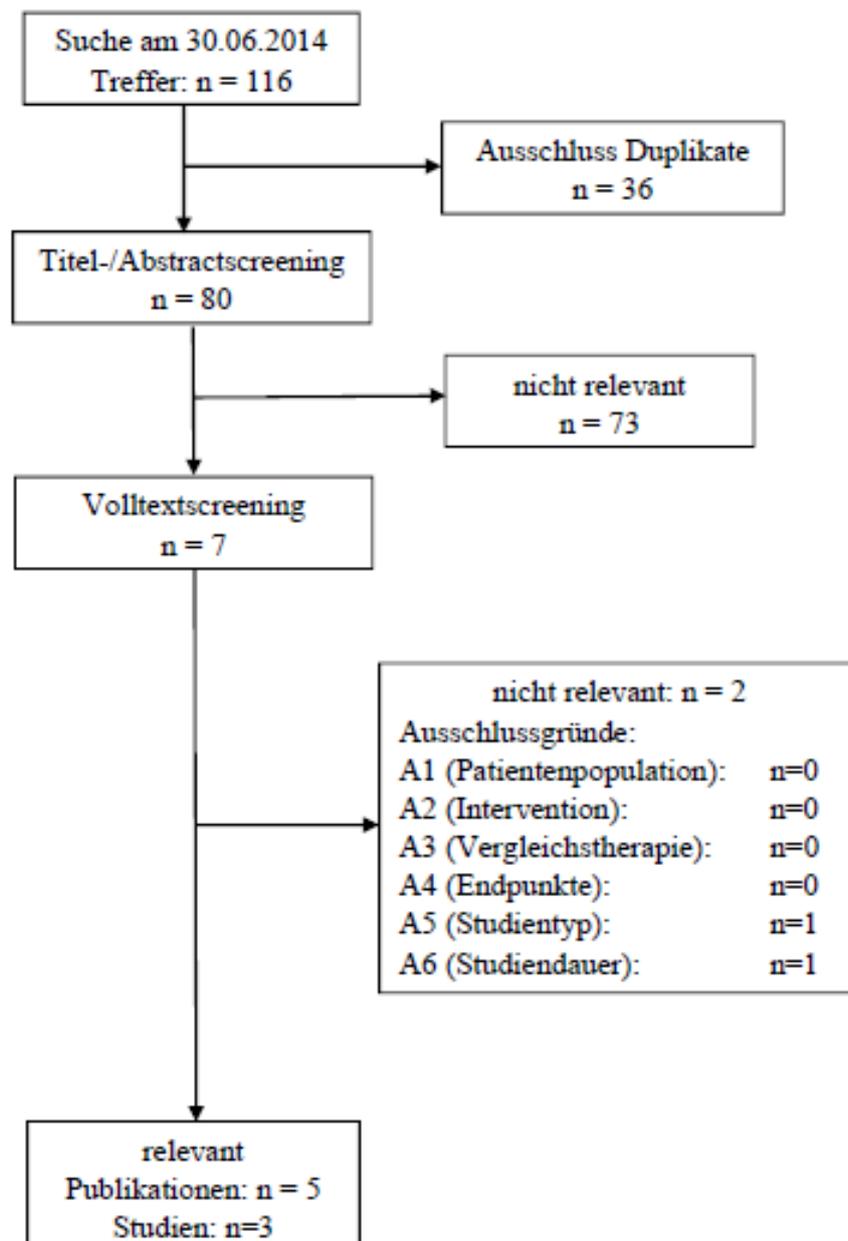


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen

Sie fü 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 4-12: 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: ¹⁵ ClinicalTrials.gov 2009], GSK- clinicalstudyregister.com: [ID: 112276: ¹⁶ GlaxoSmithKline 2009], EU-CTR: [2009-010269-21: ¹⁷ EU Clinical Trials Register 2009] WHO: [NCT00951015: ¹⁸ WHO 2009; EUCTR2009-010269-21- DE: ¹⁹ WHO 2009] Pharmnet-Bund: [EUCTR2009-010269-21: ²⁰ Pharmnet.bund 2009]	ja	ja	laufend
ING114467 (SINGLE)	ClinicalTrials.gov: [NCT01263015: ²¹ ClinicalTrials.gov 2010], GSK- clinicalstudyregister.com: [ID: 114467: ²² GlaxoSmithKline 2010], EU-CTR: [2010-020983-39: ²³ EU Clinical Trials Register 2010] WHO: [NCT01263015: ²⁴ WHO 2010; EUCTR2010-020983-39- NL: ²⁵ WHO 2010] Pharmet-Bund: [EUCTR2010-020983-39: ²⁶ Pharmnet.bund 2010]	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: ²⁷ ClinicalTrials.gov 2010, GSK- clinicalstudyregister.com: [ID: 111762: ²⁸ GlaxoSmithKline 2010], EU-CTR: [2009-018001-51: ²⁹ EU Clinical Trials Register 2010] WHO: [NCT01231516: ³⁰ WHO 2010; EUCTR2009-018001-51- ES: ³¹ 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 4-12 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 30.06.2014 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 4-13: 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 (³² ViiV Healthcare 2011, ³³ ViiV Healthcare 2012)	ja (¹⁵ ClinicalTrials.gov 2009, ¹⁶ GlaxoSmithKline 2009, ¹⁷ EU Clinical Trials Register 2009, ¹⁸ WHO 2009, ¹⁹ WHO 2009, ²⁰ Pharmnet.bund 2009)	ja (³⁴ Stellbrink 2013, ³⁵ van Lunzen 2012)
ING114467 (SINGLE)	ja	ja	nein	ja (³⁶ ViiV Healthcare 2012, ³⁷ ViiV Healthcare 2013)	ja (²¹ ClinicalTrials.gov 2010, ²² GlaxoSmithKline 2010, ²³ EU Clinical Trials Register 2010, ²⁴ WHO 2010, ²⁵ WHO 2010, ²⁶ Pharmnet.bund 2010)	ja (³⁸ Eron 2012, ³⁹ Walmsley 2013)
Vorbehandelte Patienten						
ING111762 (SAILING)	ja	ja	nein	ja (⁴⁰ ViiV Healthcare 2013)	ja (²⁷ ClinicalTrials.gov 2010, ²⁸ GlaxoSmithKline 2010, ²⁹ EU Clinical Trials Register 2010, ³⁰ WHO 2010, ³¹ 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 4-14: 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 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dolutegravir	Vergleichsintervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ING112276* (SPRING-1)	DTG 50mg qd, 2 Tabletten (je 25mg) einmal täglich + ABC/3TC 600mg/300mg, 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 + ABC/3TC 600mg/300mg, jeweils 1 Tablette täglich + 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 4-16: 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 (%)	Geschlecht [w /m] (%)	Ethnizität [Weiße/Nicht-Weiße/kA] (%)	Baseline Viruslast [\leq / $>$ 100.000 Kopien/ml] (%)	Baseline CD4-Zellzahl (Median [Min-Max])	CDC Kategorie [A/B/C] (%)
ING112276 (SPRING-1)		[\leq / $>$ 36 Jahre]					
DTG* 50mg qd	17	47/53	18/82	71/29/0	71/29	308,0 [189-818]	71/29/0
EFV** 600 mg qd	50	32/68	12/88	86/14/0	78/22	308,0 [115-652]	90/8/2
ING114467 (SINGLE)		[\leq / $>$ 36 Jahre]					
DTG* 50mg qd	414	49/51	16/84	69/31/0	68/32	334,5 [19-1027]	83/13/4
EFV** 600 mg qd	419	51/49	15/85	68/32/0,2	69/31	339,0 [19-1123]	84/12/4
ING111762 (SAILING)		[\leq / $>$ 43 Jahre]					
DTG* 50mg qd	5	40/60	20/80	80/20/0	80/20	316,0 [34-401]	80/20/0
RAL*** 400 mg bid	361	49/51	34/66	48/51/0,3	80/20	193,0 [19-1219]	32/25/44

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, RAL = Raltegravir, qd = einmal täglich, bid = zweimal täglich, Min = Minimum, Max = Maximum

* jeweils zusätzlich zur hier relevanten Backbone-Therapie ABC/3TC

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

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

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.

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

Die Studie bei 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 der drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen.

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

Desweiteren wurden gemäß dem Label für die Festkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin die jeweiligen Kollektive des Dolutegravir-Arms für SPRING-1 und SAILING auf diejenigen Patienten reduziert, die Abacavir/Lamivudin als Backbone-Therapie bekommen hatten und die keine Resistenzen gegenüber einem der drei Wirkstoffe zu Studienbeginn aufgewiesen hatten. Die Vergleichsarme hingegen werden unverändert zur ursprünglichen Studienpopulation dargestellt, da sie der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. In SPRING-1 reduziert sich somit die Patientenzahl im Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin-Arm von 51 auf 17 Patienten, in SAILING von 357 (Safety) bzw. 354 (mITT-E) auf 5 Patienten. Im Falle von SINGLE entspricht die dargestellte

Population derjenigen des ursprünglichen Studienkollektivs, da dort ausschließlich Abacavir/Lamivudin als Backbone-Therapie im Dolutegravir-Arm verabreicht wurde.

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 4-17: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	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.

Tabelle 4-18: 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 (Grad 3 oder 4) bis Woche 48	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 4-19: 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 \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>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 \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>Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der MSDF-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.</p>

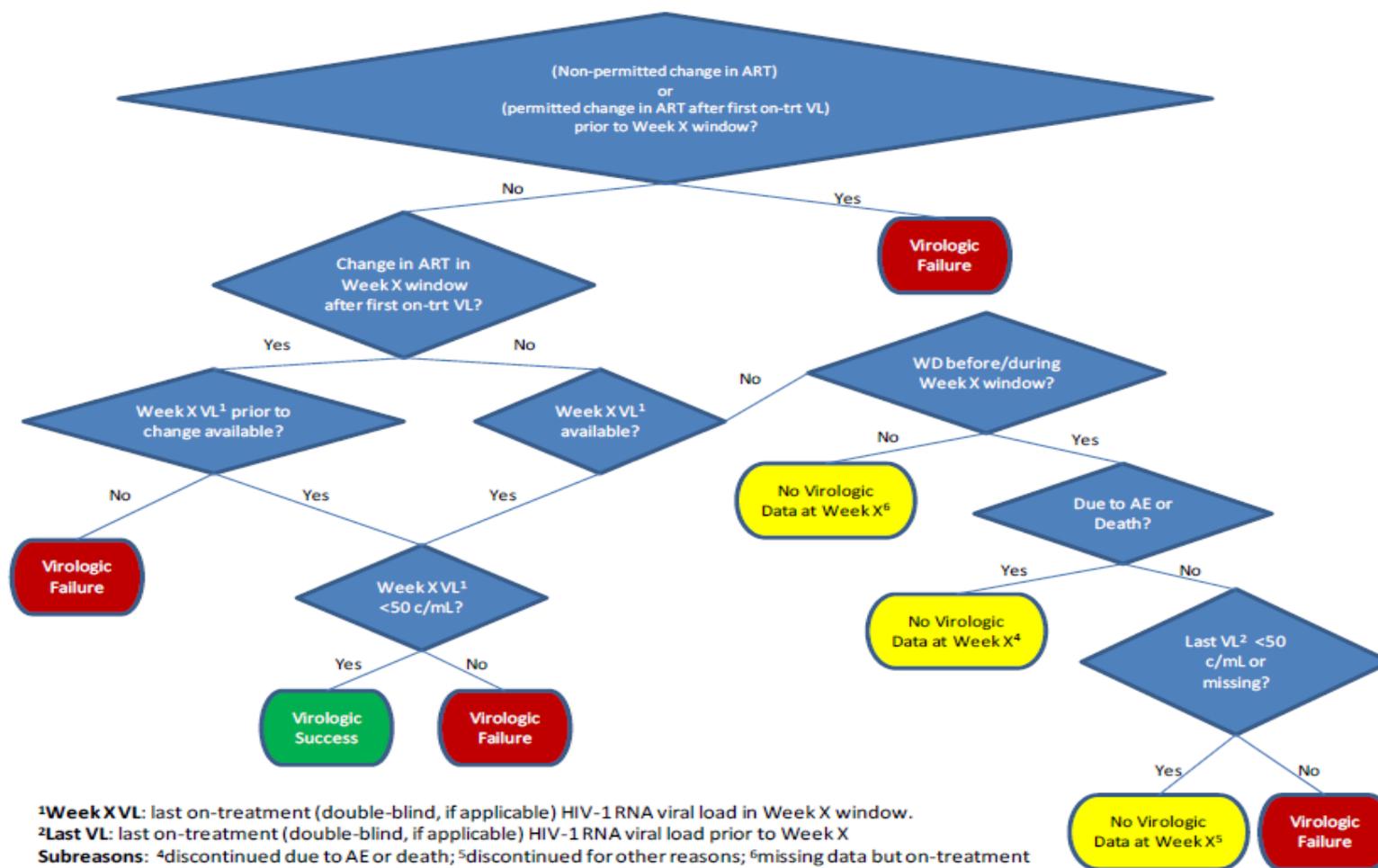


Abbildung 2: MSDF (Snapshot) Algorithmus

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-21: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	13 (76,5)	40 (80,0)	0,96 [0,71-1,29] 0,767
ING114467 (SINGLE)	414	419	364 (87,9)	338 (80,7)	1,09 [1,03-1,16] 0,004

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	361	4 (80,0)	230 (63,7)	

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, 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/ABC/3TC-Arm statistisch signifikant höher als unter EFV (87,9% vs. 80,7%). Dies belegt eine überlegene Wirksamkeit von DTG im Vergleich zu EFV. In der kleineren Phase II Studie ist der Anteil unter DTG/ABC/3TC mit 76,5% etwas niedriger als unter EFV (80,0%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Viruslast < 50 Kopien/ml beträgt im DTG/ABC/3TC-Arm 80,0%, unter RAL 63,7%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko 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.

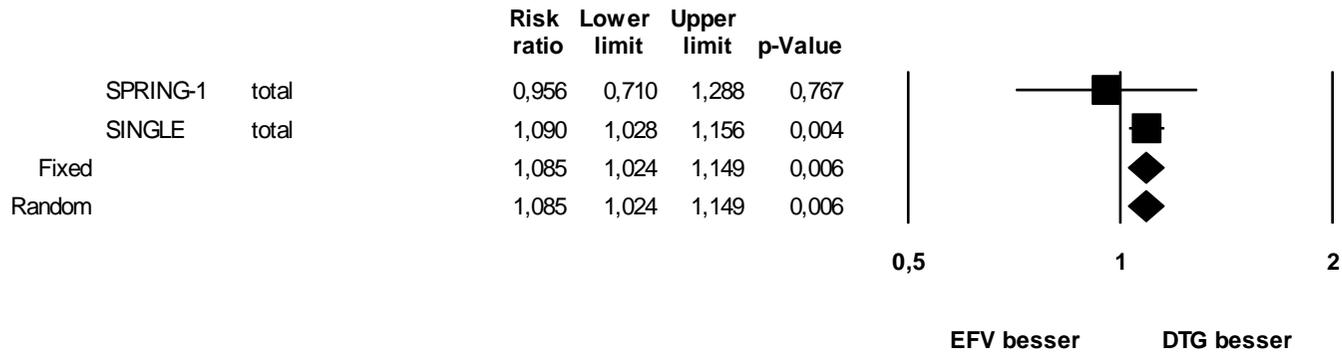
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-22: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

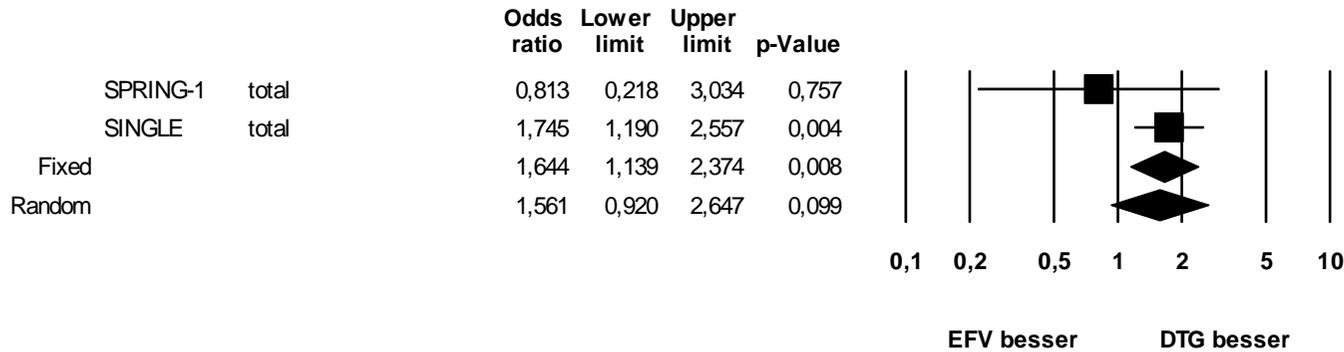
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,717$; $p=0,397$	
Modell mit festen Effekten	1,09 [1,02 – 1,15] 0,006
Modell mit zufälligen Effekten	1,09 [1,02 – 1,15] 0,006

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 1,09, welches statistisch signifikant ($p=0,006$) zugunsten von DTG/ABC/3TC ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,717, p=0,397



Heterogenität: I Quadrat = 16,1%, Q=1,192, p=0,275

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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-23: 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.

Die Responderrate zu Woche 96 wurde nach dem MSDF (Missing, Switch or Discontinuation = Failure)-Algorithmus bestimmt (auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt). Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Versagen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht.

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

ING114467 (SINGLE) Abhängig von einer Umstellung der Backbone-Therapie kann ein Patient auch als Non-Responder gezählt werden, wenn

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

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

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

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

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

Tabelle 4-24: 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	ja	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-25: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	15 (88,2)	36 (72,0)	1,23 [0,96-1,57] 0,104
ING114467 (SINGLE)	414	419	319 (77,1)	293 (69,9)	1,10 [1,02-1,20] 0,020

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht vorbehandelte Patienten:

Wie schon im Fall des früheren Zeitpunkts nach 48 Wochen in SINGLE zeigt sich auch für die Analyse der Viruslast nach 96 Wochen ein deutlicher Vorteil von DTG/ABC/3TC 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 höher im DTG-Arm als unter EFV (88,2% vs. 72,0% bzw. 77,1% vs. 69,9%). In SINGLE ist der Unterschied 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 Relative Risiko 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.

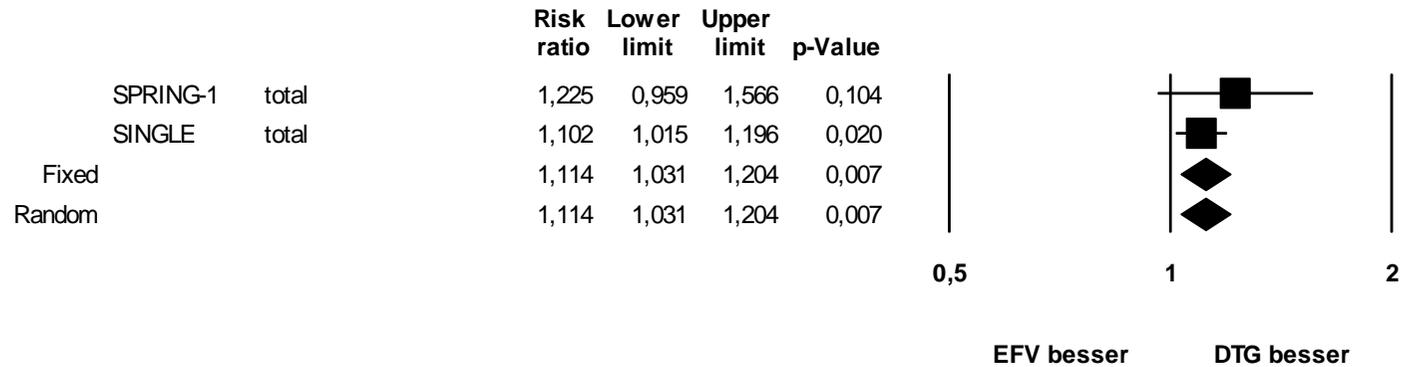
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-26: Meta-Analyse für „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

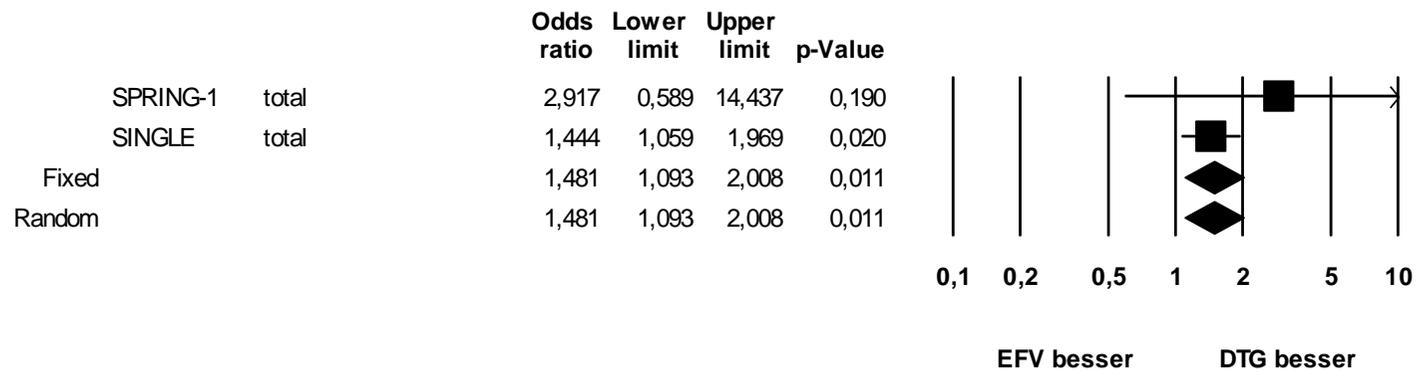
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,651$; $p=0,420$	
Modell mit festen Effekten	1,11 [1,03-1,20] 0,007
Modell mit zufälligen Effekten	1,11 [1,03-1,20] 0,007

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Relatives Risiko von 1,11 zugunsten von DTG/ABC/3TC, welches statistisch signifikant ($p=0,007$) ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,651, p=0,420



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,715, p=0,398

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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-27: 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 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 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 4-28: 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	ja	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-29: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1) ¹	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE) ²	414	419	1** (0,2)	0 (0)	3,04 [0,12-74,32] 0,496

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING) ³	5	361	0 (0,0)	17 (4,7)	

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 Patienten (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 45 Patienten im Raltegravir-Arm (keiner im DTG-Arm) 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) wurde eine „substitution“ unter DTG/ABC/3TC nachgewiesen. Dieser Patient entwickelte einen E157Q/P Polymorphismus ohne phänotypischem Nachweis. Im Sinne eines konservativen Herangehens wird dieser Patient hier jedoch mit einer Resistenzmutation gezählt.

Vorbehandelte Patienten:

In der SAILING-Studie wurden bei keinem der Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm INI-Resistenzen nachgewiesen, unter RAL liegt die Rate derjenigen mit (im Studienverlauf aufgetretenen) INI-Resistenzen bei knapp 5%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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) überhaupt ein Ereignis auftrat.

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 4-30: 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 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 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 4-31: 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	ja	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-32: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1) ¹	17	50	0 (0)	0 (0)	n.d.
ING114467 (SINGLE) ²	414	419	1** (0,2)	0 (0)	3,04 [0,12-74,32] 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

** 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 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) wurde eine „substitution“ unter DTG/ABC/3TC nachgewiesen. Dieser Patient entwickelte einen E157Q/P Polymorphismus ohne phänotypischem Nachweis. Im Sinne eines konservativen Herangehens wird dieser Patient hier jedoch mit einer Resistenzmutation gezählt (wie schon bei den Ergebnissen zu Woche 48, da das Ereignis in den ersten 48 Wochen auftrat, danach keinerlei Ereignisse).

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 4-33: 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 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 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 4-34: 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	ja	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-35: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
DTG/ABC/3TC vs. EFV					
ING112276 (SPRING-1) ¹	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE) ²	414	419	0 (0,0)	5 (1,4)	0,09 [0,01-1,66] 0,106

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (mITT-E Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
DTG/ABC/3TC vs. RAL*					
ING111762 (SAILING) ³	5	361	0 (0,0)	12 (3,3)	

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 45 Patienten im Raltegravir-Arm (keiner im DTG-Arm) 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/ABC/3TC-Arm.

Vorbehandelte Patienten:

In der SAILING-Studie wurden bei keinem der Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI nachgewiesen, unter RAL liegt die Rate derjenigen mit (im Studienverlauf aufgetretenen) Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bei 3,3%.

Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 4-36: 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 4-37: 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	ja	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-38: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1) ¹	17	50	0 (0)	0 (0)	n.d.
ING114467 (SINGLE) ²	414	419	0 (0)	7 (1,7)	0,07 [0,004-1,18] 0,065

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/ABC/3TC 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 DTG/ABC/3TC 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 4-39: 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 schlechtesten 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 schlechtesten 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 4-40: 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	ja	hoch
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	nein	ja	ja	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 4-41: 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/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg 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		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	275	0,959±0,091 0,010±0,023	0,835±0,237 0,009±0,226	

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 4-42: 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/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg 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		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	275	72,400±36,535 20,200±36,833	79,828±19,879 6,185±20,090	

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

Nicht vorbehandelte Patienten:

Die visuelle Analogskala (Thermometer Score) des EQ-5D zeigt zu Woche 48 bei den nicht vorbehandelten Patienten einen leicht verbesserten Anstieg im DTG/ABC/3TC-Arm gegenüber dem EFV-Arm. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Bei den vorbehandelten Patienten ist im DTG/ABC/3TC-Arm eine mittlere Verbesserung um ca. 20 Punkte zu sehen, im RAL-Arm beträgt die mittlere Verbesserung lediglich ca. 6 Punkte. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

Tabelle 4-43: 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/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg 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/ABC/3TC 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 4-44: 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 4-45: 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	ja	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 4-46: Ergebnisse für „Lebensqualität: SDM zu Woche 48 (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/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
Symptom Bother Score					
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
Symptom Count					
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

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

* 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.

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 Lebensqualität gehen sowohl unter DTG als auch unter EFV leicht zurück.

Tabelle 4-47: 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/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg 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 Lebensqualität 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 4-48: 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 4-49: 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	ja	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-50: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	0 (0,0)	2 (0,5)	0,20 [0,01-4,20] 0,302

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	354	362	0 (0,0)	3 (0,8)	

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 in allen drei Studien gering. Während in den DTG/ABC/3TC-Armen keine Todesfälle berichtet wurden, verstarben unter EFV zwei Patienten (0,5% in SINGLE) und unter RAL drei Patienten (0,8% in SAILING).

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 nur für eine Studie (SINGLE) an nicht vorbehandelten Patienten Ereignisse bzgl. Mortalität vorliegen.

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 4-51: 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 4-52: 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	ja	niedrig
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 beide 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 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	0 (0,0)	2 (0,5)	0,20 [0,01-4,20] 0,302

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Zwischen Woche 48 und Woche 96 wurden keine weiteren Todesfälle in beiden Studien der nicht vorbehandelten Patienten gemeldet. Insgesamt wurden somit bis Woche 96 kein Todesfall unter DTG/ABC/3TC und zwei Todesfälle unter EFV (0,5% in SINGLE) berichtet. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen sind SINGLE 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 nur für eine Studie (SINGLE) an nicht vorbehandelten Patienten Ereignisse bzgl. Mortalität vorliegen.

4.3.1.3.11 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Die Kategorisierung des Schweregrads eines UE erfolgte vom Prüfarzt anhand der DAIDS (Division of AIDS) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. 4 entspricht demnach dem Schweregrad "schwer" bzw. "potentiell lebensbedrohlich".
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Die Kategorisierung des Schweregrads eines UE erfolgte vom Prüfarzt anhand der DAIDS (Division of AIDS) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. 4 entspricht demnach dem Schweregrad "schwer" bzw. "potentiell lebensbedrohlich".
ING111762 (SAILING)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Die Kategorisierung des Schweregrads eines UE erfolgte vom Prüfarzt anhand der DAIDS (Division of AIDS) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. 4 entspricht demnach dem Schweregrad "schwer" bzw. "potentiell lebensbedrohlich".

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 „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	2 (11,8)	3 (6,0)	1,96 [0,36-10,76] 0,438
ING114467 (SINGLE)	414	419	43 (10,4)	68 (16,2)	0,64 [0,45-0,91] 0,014

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	0 (0,0)	53 (14,6)	

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 vom Grad 3 oder 4 gemeldet wurden ist in SINGLE statistisch signifikant niedriger im DTG/ABC/3TC-Arm als im EVF-Arm (10,4% vs. 16,2%, $p=0,014$). In SPRING-1 ist der Anteil im DTG/ABC/3TC-Arm höher als unter EVF (11,8% vs. 6,0%), der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Für keinen der fünf Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm wurden unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 berichtet. Unter RAL beträgt die Rate 14,6%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko als Effektschätzer lediglich geringe Heterogenität vor ($I^2=37,2\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

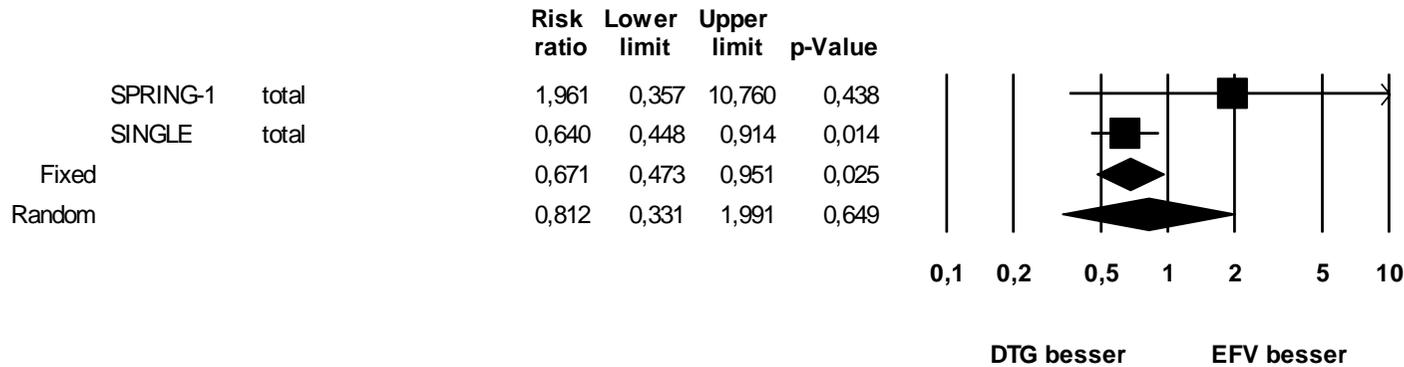
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-57: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

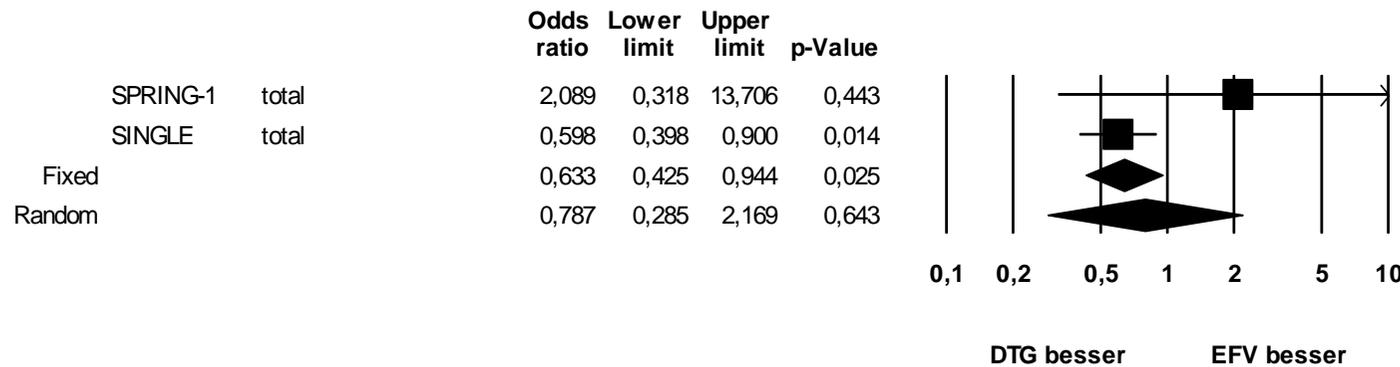
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=37,2\%$; $Q=1,592$; $p=0,207$	
Modell mit festen Effekten	0,67 [0,47-0,95] 0,025
Modell mit zufälligen Effekten	0,81 [0,33-1,99] 0,649

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,81 zugunsten von DTG/ABC/3TC vs. EFV, welches im Modell mit zufälligen Effekten nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 37,2%, Q=1,592, p=0,207



Heterogenität: I Quadrat = 38,3%, Q=1,620, p=0,203

Abbildung 5: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.12 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 4-58: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“

Studie	Operationalisierung
ING112276 (SPRING-1)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Die Kategorisierung des Schweregrads eines UE erfolgte vom Prüfarzt anhand der DAIDS (Division of AIDS) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. 4 entspricht demnach dem Schweregrad "schwer" bzw. "potentiell lebensbedrohlich".
ING114467 (SINGLE)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Die Kategorisierung des Schweregrads eines UE erfolgte vom Prüfarzt anhand der DAIDS (Division of AIDS) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. 4 entspricht demnach dem Schweregrad "schwer" bzw. "potentiell lebensbedrohlich".

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 (Grad 3 oder 4) bis Woche 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-60: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	3 (17,6)	3 (6,0)	2,94 [0,65-13,22] 0,159
ING114467 (SINGLE)	414	419	57 (13,8)	83 (19,8)	0,70 [0,51-0,95] 0,021

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht vorbehandelte Patienten:

Der Anteil der Patienten, für die bis Woche 96 unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 gemeldet wurden ist in SINGLE statistisch signifikant niedriger im DTG/ABC/3TC-Arm als im EVF-Arm (13,8% vs. 19,8%, $p=0,021$). In SPRING-1 ist der Anteil im DTG/ABC/3TC-Arm höher als unter EVF (17,6% vs. 6,0%), 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 Relative Risiko als Effektschätzer mäßige Heterogenität vor ($I^2=70,6\%$). 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 Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

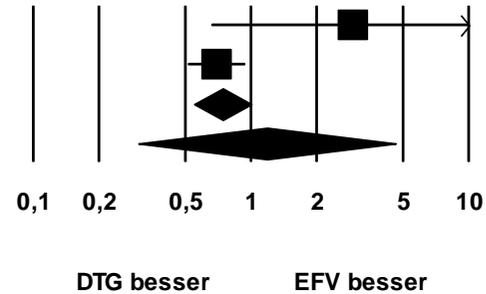
Tabelle 4-61: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=70,6\%$; $Q=3,397$; $p=0,065$	
Modell mit festen Effekten	0,74 [0,55-0,997] 0,048
Modell mit zufälligen Effekten	1,18 [0,30-4,59] 0,815

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

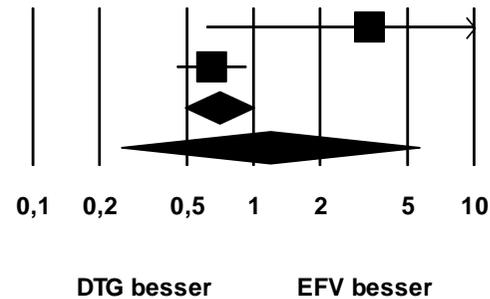
Die Meta-Analyse ergibt im Modell mit zufälligen Effekten ein Relatives Risiko von 1,18 zugunsten von EFV vs. DTG/ABC/3TC, welches nicht statistisch signifikant ist.

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
SPRING-1	total	2,941	0,654	13,217	0,159
SINGLE	total	0,695	0,510	0,946	0,021
Fixed		0,737	0,545	0,997	0,048
Random		1,176	0,302	4,588	0,815



Heterogenität: I Quadrat = 70,6%, Q=3,397, p=0,065

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
SPRING-1	total	3,357	0,608	18,524	0,165
SINGLE	total	0,646	0,447	0,934	0,020
Fixed		0,696	0,485	0,997	0,048
Random		1,182	0,249	5,605	0,833



Heterogenität: I Quadrat = 70,7%, Q=3,415, p=0,065

Abbildung 6: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-62: 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 4-63: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-64: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	2 (11,8)	4 (8,0)	1,47 [0,30-7,33] 0,638
ING114467 (SINGLE)	414	419	37 (8,9)	34 (8,1)	1,10 [0,71-1,72] 0,671

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	1 (20,0)	42 (11,6)	

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 für beide Therapiearme vergleichbar. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DTG/ABC/3TC- und den EFV-Armen vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beträgt im DTG/ABC/3TC-Arm 20,0%, unter RAL 11,6%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko 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.

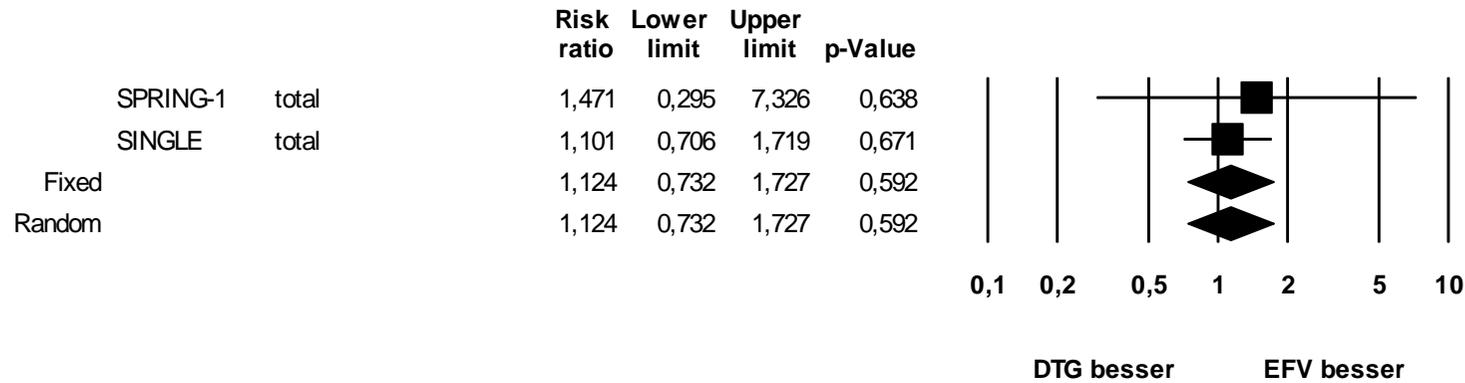
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-65: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

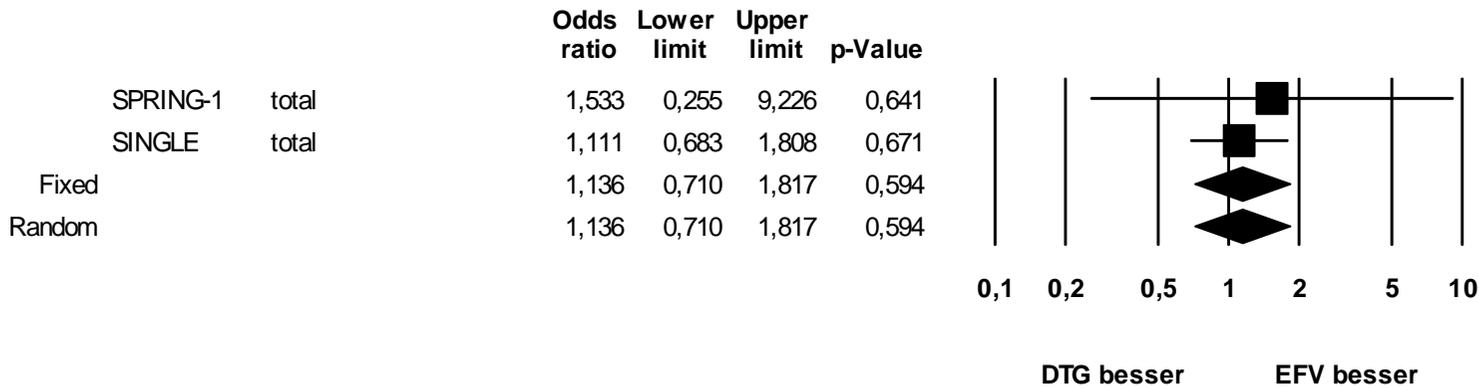
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,116$; $p=0,734$	
Modell mit festen Effekten	1,12 [0,73-1,73] 0,592
Modell mit zufälligen Effekten	1,12 [0,73-1,73] 0,592

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 1,12 zugunsten von EFV, welches nicht statistisch signifikant ist ($p=0,592$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,116, p=0,734



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,115, p=0,734

Abbildung 7: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-66: 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 4-67: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-68: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	2 (11,8)	7 (14,0)	0,84 [0,19-3,66] 0,817
ING114467 (SINGLE)	414	419	44 (10,6)	50 (11,9)	0,89 [0,61-1,31] 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/ABC/3TC-Armen (14,0% vs. 11,8% 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 Relative Risiko 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.

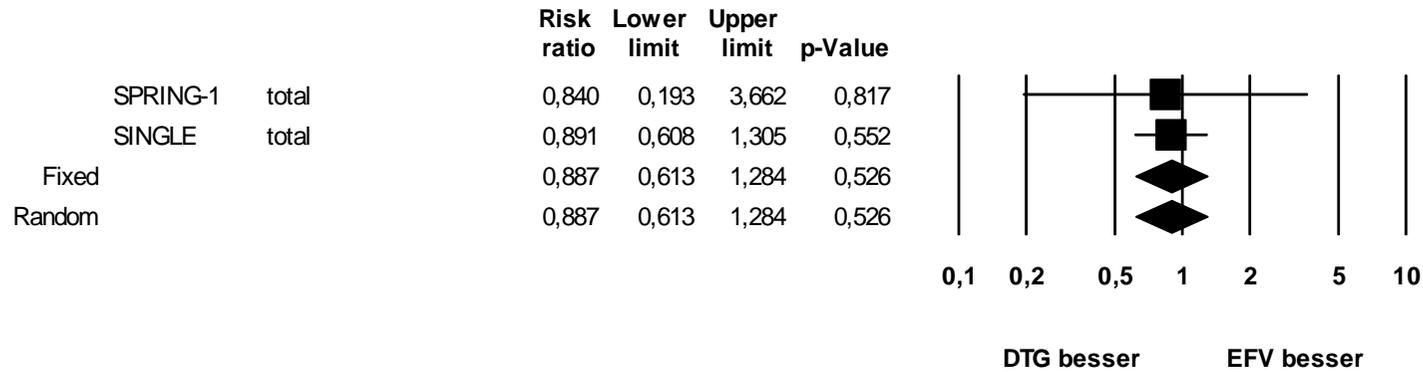
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-69: Meta-Analyse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

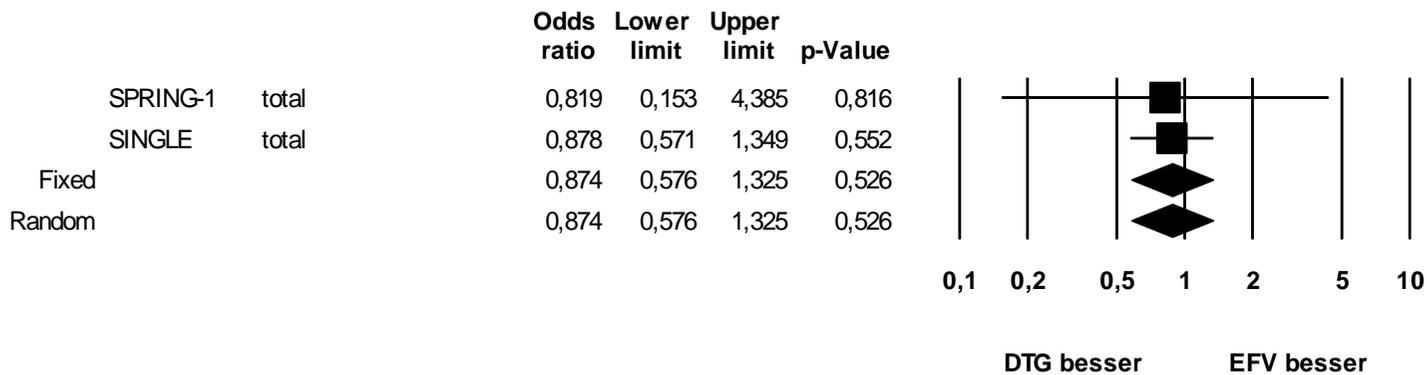
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,006$; $p=0,940$	
Modell mit festen Effekten	0,89 [0,61-1,28] 0,526
Modell mit zufälligen Effekten	0,89 [0,61-1,28] 0,526

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,89 zugunsten von DTG/ABC/3TC, welches nicht statistisch signifikant ist ($p=0,526$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,006, p=0,940



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,006, p=0,938

Abbildung 8: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-70: 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 4-71: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-72: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	1 (5,9)	4 (8,0)	0,74 [0,09-6,13] 0,776
ING114467 (SINGLE)	414	419	10 (2,4)	42 (10,0)	0,24 [0,12-0,47] <0,001

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	0 (0,0)	13 (3,6)	

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/ABC/3TC deutlich geringer als unter EFV (5,9% vs. 8,0% bzw. 2,4% vs. 10,0%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Vorbehandelte Patienten:

Für keinen der fünf Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm wurden unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, berichtet. Unter RAL beträgt die Rate 3,6%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko 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 Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

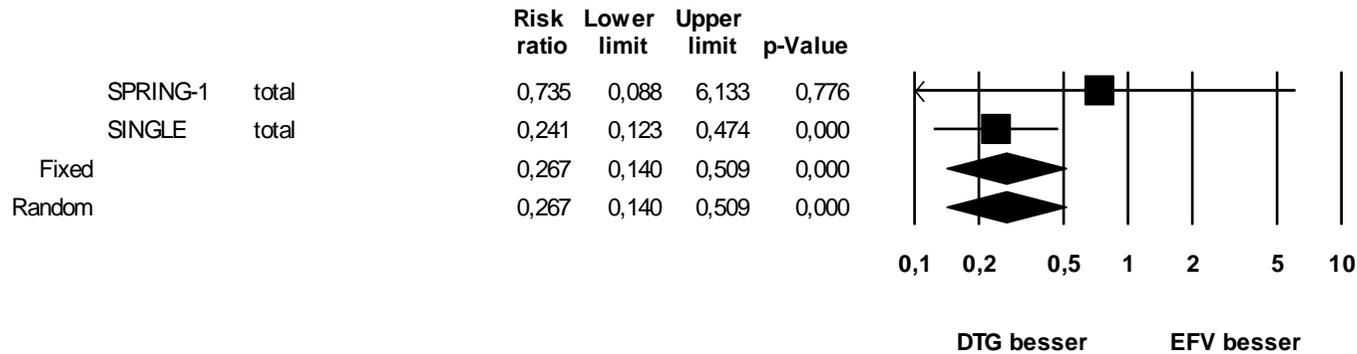
Tabelle 4-73: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,965$; $p=0,326$	
Modell mit festen Effekten	0,27 [0,14-0,51] <0,001

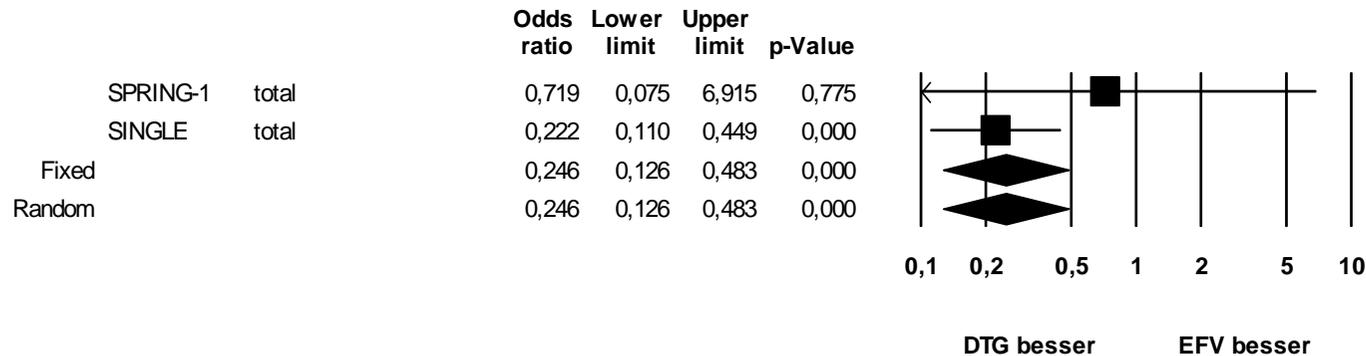
Modell mit zufälligen Effekten	0,27 [0,14-0,51] <0,001
--------------------------------	----------------------------

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,27, welches statistisch signifikant ($p < 0,001$) zugunsten von DTG/ABC/3TC ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,965, p=0,326



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,942, p=0,332

Abbildung 9: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-74: 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 4-75: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-76: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	1 (5,9)	5 (10,0)	0,59 [0,07-4,69] 0,616
ING114467 (SINGLE)	414	419	14 (3,4)	52 (12,4)	0,27 [0,15-0,48] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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/ABC/3TC deutlich geringer als unter EFV (5,9% 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 Relative Risiko 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.

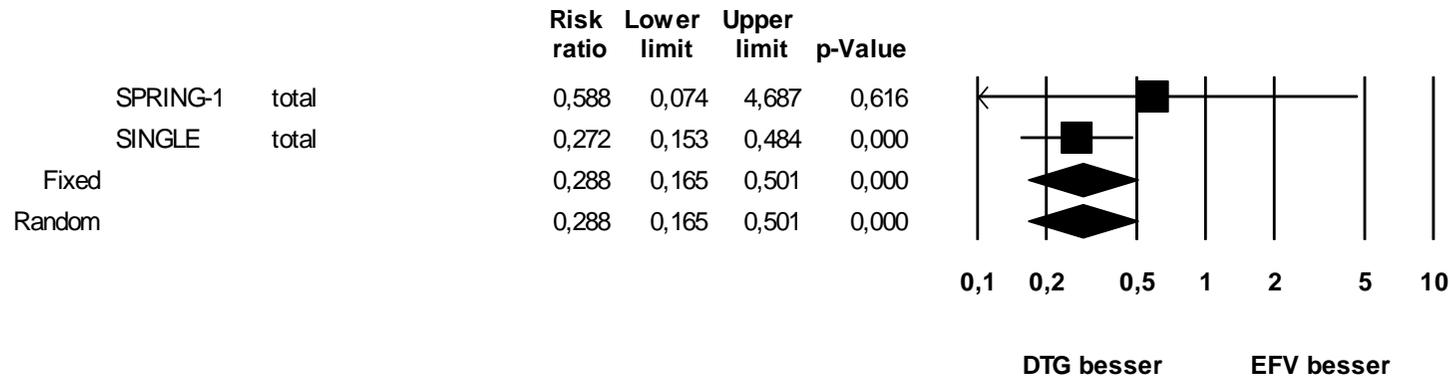
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relative Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-77: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

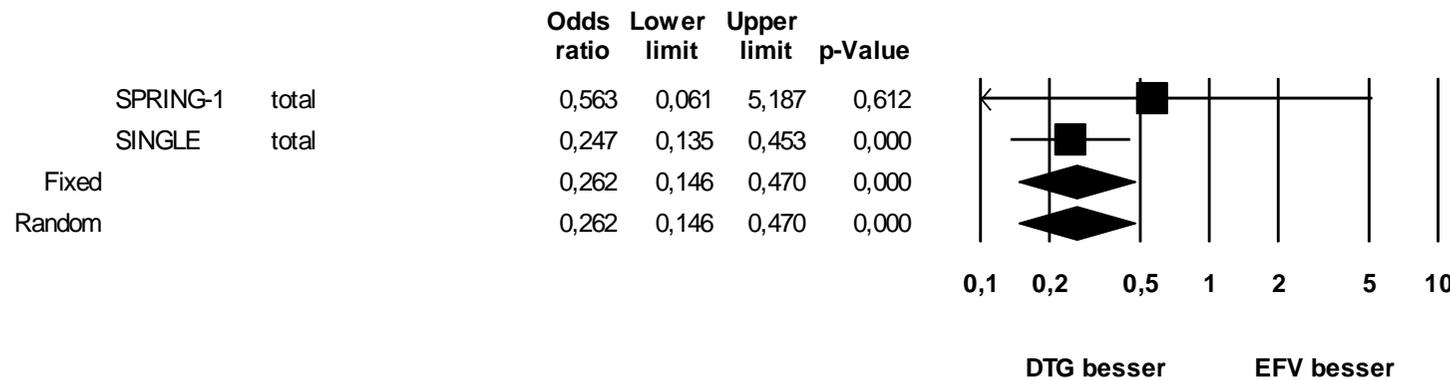
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,491$; $p=0,484$	
Modell mit festen Effekten	0,29 [0,17-0,50] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,29 [0,17-0,50] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,29, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG/ABC/3TC ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,941, p=0,484



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,941, p=0,484

Abbildung 10: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-78: 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 4-79: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-80: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	9 (52,9)	19 (38,0)	1,39 [0,79-2,47] 0,255
ING114467 (SINGLE)	414	419	180 (43,5)	184 (43,9)	0,99 [0,85-1,16] 0,899
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	1 (20,0)	124 (34,3)	

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 in SPRING-1 unter DTG/ABC/3TC etwas höher als unter EFV (52,9% vs. 38,0%), der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. In SINGLE sind die Raten in beiden Studienarmen vergleichbar (43,5% vs. 43,9%).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit gastrointestinalen Störungen beträgt im DTG/ABC/3TC-Arm 20,0%, unter RAL 34,3%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko als Effektschätzer lediglich geringe Heterogenität vor ($I^2=21,9\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

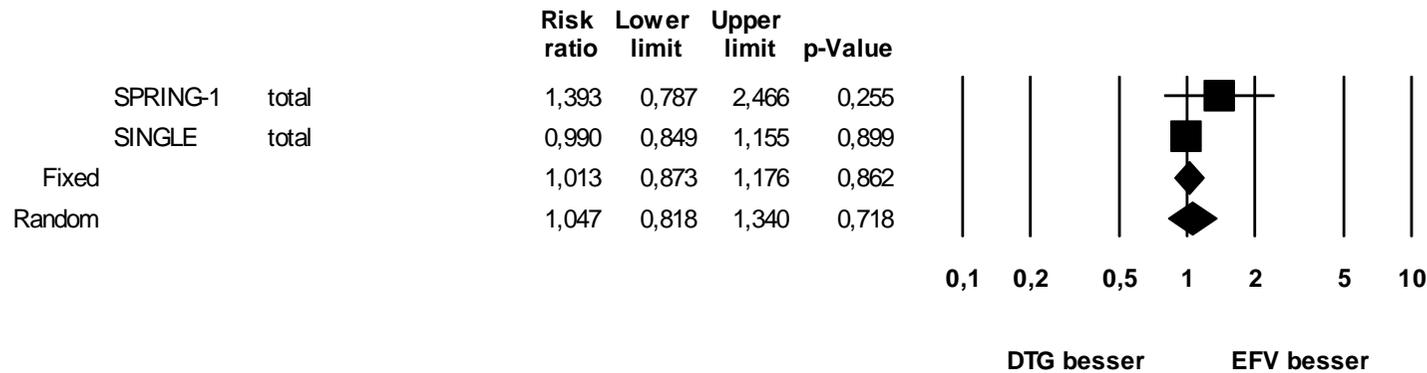
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relative Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-81: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

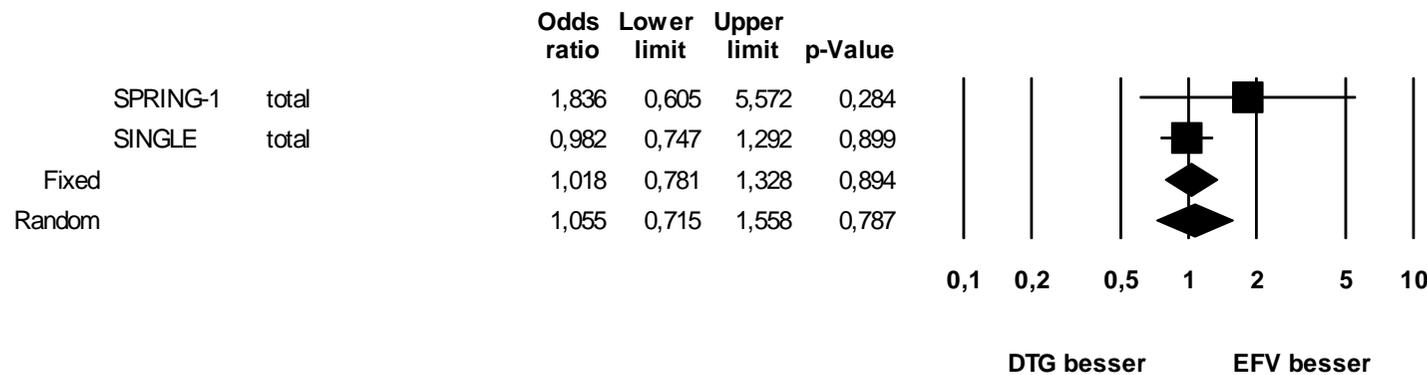
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=21,9\%$; $Q=1,281$; $p=0,258$	
Modell mit festen Effekten	1,01 [0,87-1,18] 0,862
Modell mit zufälligen Effekten	1,05 [0,82-1,34] 0,718

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 1,05 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,718$).



Heterogenität: I Quadrat = 21,9%, Q=1,281, p=0,258



Heterogenität: I Quadrat = 12,8%, Q=1,147, p=0,284

Abbildung 11: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-82: 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 4-83: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-84: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	9 (52,9)	21 (42,0)	1,26 [0,72-2,19] 0,413
ING114467 (SINGLE)	414	419	199 (48,1)	199 (47,5)	1,01 [0,88-1,17] 0,868

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit gastrointestinalen Störungen bis Woche 96 ist in SPRING-1 unter DTG/ABC/3TC etwas höher als unter EFV (52,9% vs. 42,0%), der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. In SINGLE sind die Raten in beiden Studienarmen vergleichbar (48,1% vs. 47,5%).

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 Relative Risiko 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.

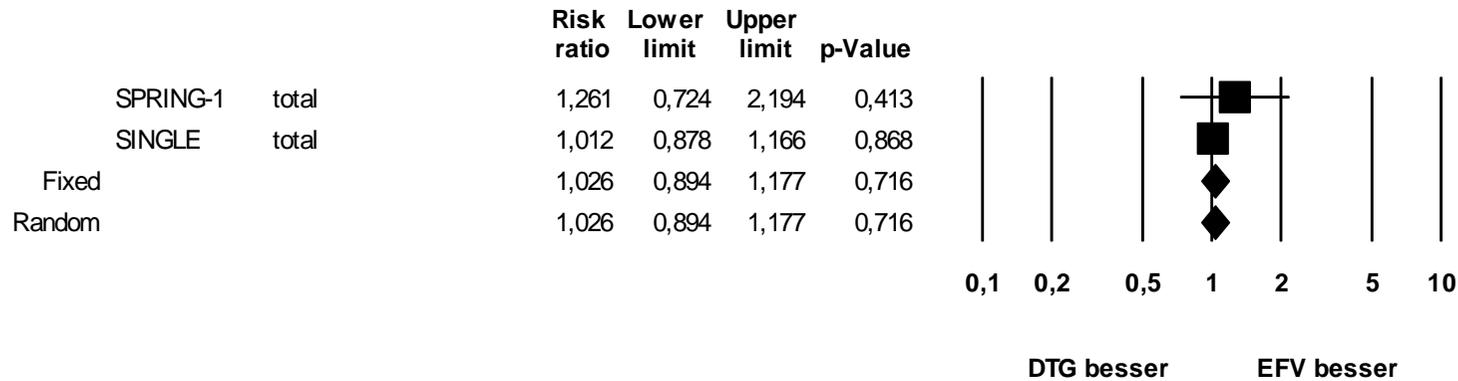
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-85: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

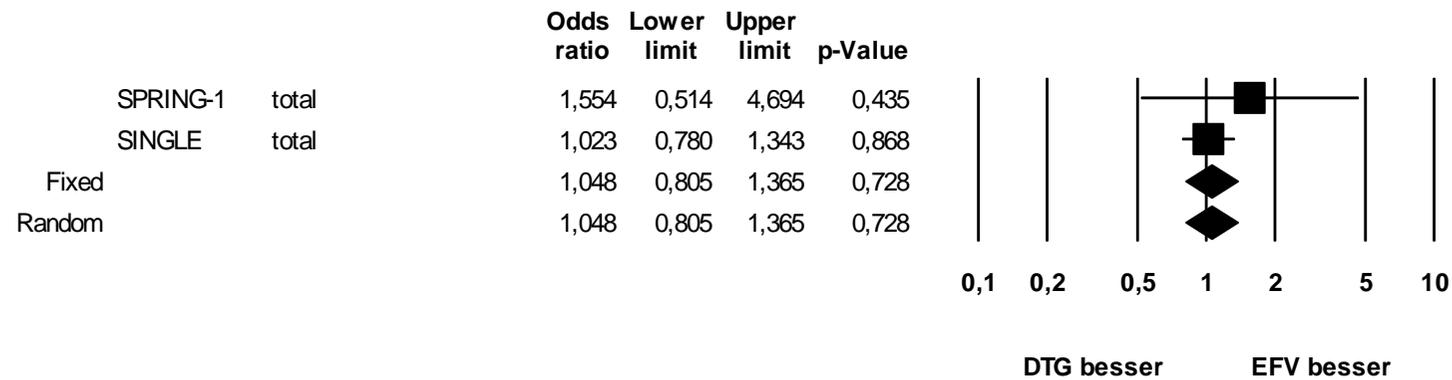
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,566$; $p=0,452$	
Modell mit festen Effekten	1,03 [0,89-1,18] 0,716
Modell mit zufälligen Effekten	1,03 [0,89-1,18] 0,716

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 1,03, welches nicht statistisch signifikant ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,566, p=0,452



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,517, p=0,472

Abbildung 12: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-86: 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 4-87: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-88: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	2 (0,5)	5 (1,2)	0,41 [0,08-2,08] 0,278

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	0 (0,0)	0 (0,0)	

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/ABC/3TC-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 4-89: 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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 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
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-91: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	2 (0,5)	5 (1,2)	0,41 [0,08-2,08] 0,278

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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/ABC/3TC-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 4-92: 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 2014) 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 2014) 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 2014) 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 4-93: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-94: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	6 (12,0)	0,22 [0,01-3,68] 0,291
ING114467 (SINGLE)	414	419	21 (5,1)	70 (16,7)	0,30 [0,19-0,49] <0,001

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	0 (0,0)	25 (6,9)	

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/ABC/3TC deutlich geringer als unter EFV (0% vs. 12,0% bzw. 5,1% vs. 16,7%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Vorbehandelte Patienten:

Für keinen der fünf Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm wurde Hautausschlag berichtet. Unter RAL beträgt die Rate 6,9%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko 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.

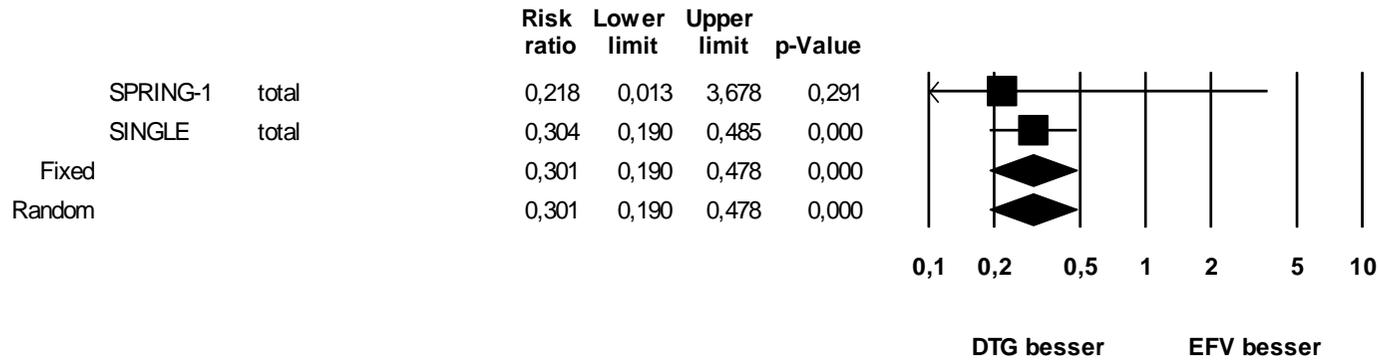
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-95: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

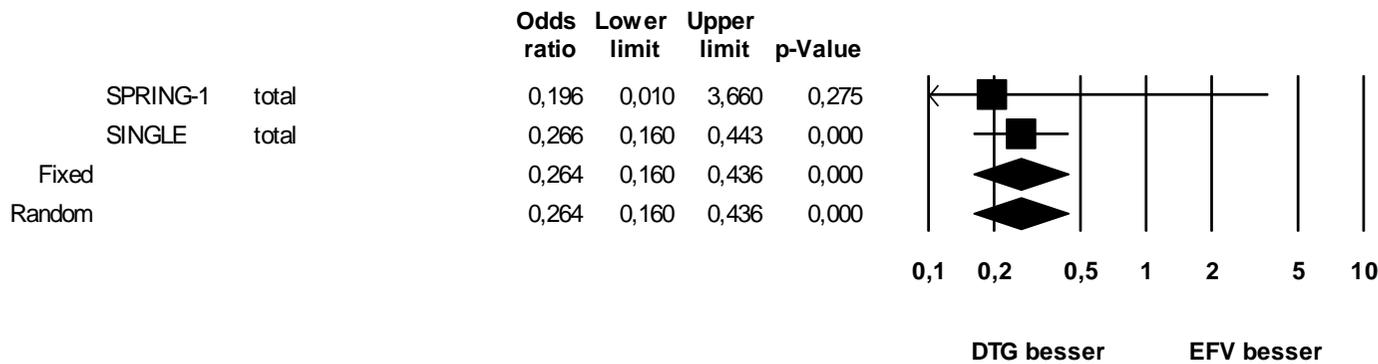
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,051$; $p=0,821$	
Modell mit festen Effekten	0,30 [0,19-0,48] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,30 [0,19-0,48] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,30, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG/ABC/3TC ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,051, p=0,821



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,041, p=0,839

Abbildung 13: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-96: 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 2014) 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 2014) 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 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-98: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	8 (16,0)	0,17 [0,01-2,74] 0,210
ING114467 (SINGLE)	414	419	29 (7,0)	74 (17,7)	0,40 [0,26-0,60] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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/ABC/3TC deutlich geringer als unter EFV (0% 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 Relative Risiko 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.

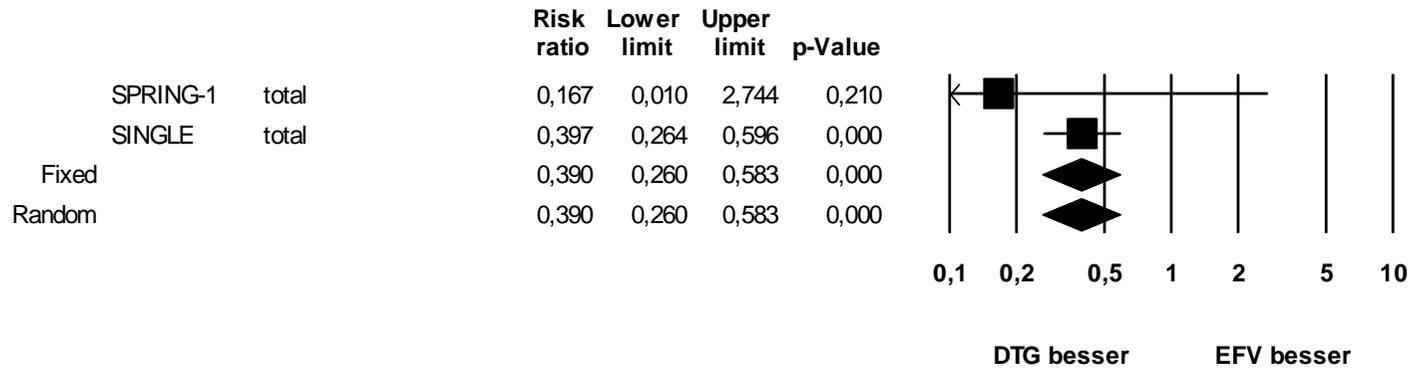
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-99: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

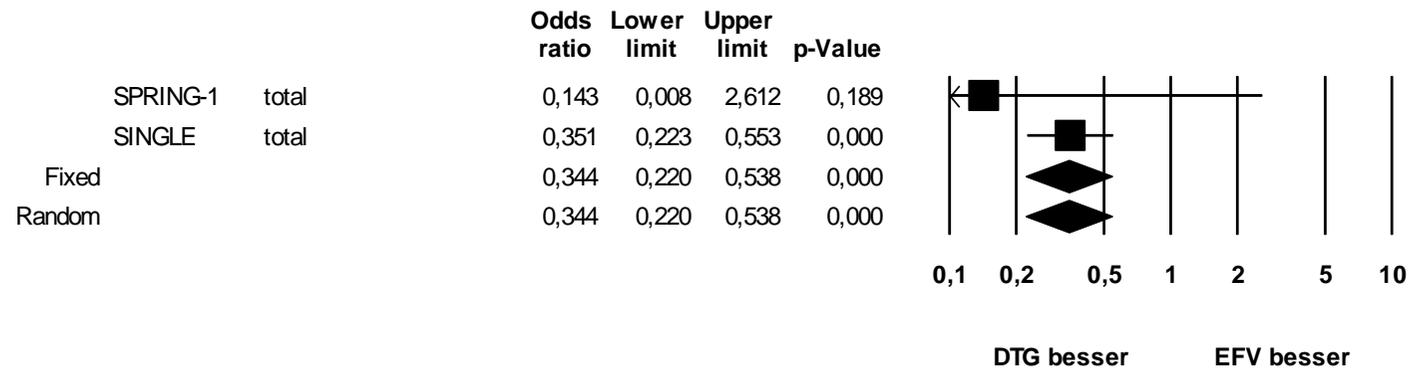
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,360$; $p=0,548$	
Modell mit festen Effekten	0,39 [0,26-0,58] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,39 [0,26-0,58] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,39, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG/ABC/3TC ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,360, p=0,548



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,359, p=0,549

Abbildung 14: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-100: Operationalisierung von „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“

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 2014) zu finden.
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 4-101: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-102: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	3 (6,0)	0,41 [0,02-7,46] 0,543
ING114467 (SINGLE)	414	419	5 (1,2)	15 (3,6)	0,34 [0,12-0,92] 0,034

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	0 (0,0)	11 (3,0)	

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/ABC/3TC geringer als unter EFV (0% vs. 6,0% bzw. 1,2% vs. 3,6%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p=0,034$).

Vorbehandelte Patienten:

Für keinen der fünf Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm wurden hepatobiliäre Ereignisse berichtet. Unter RAL beträgt die Rate 3,0%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko 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.

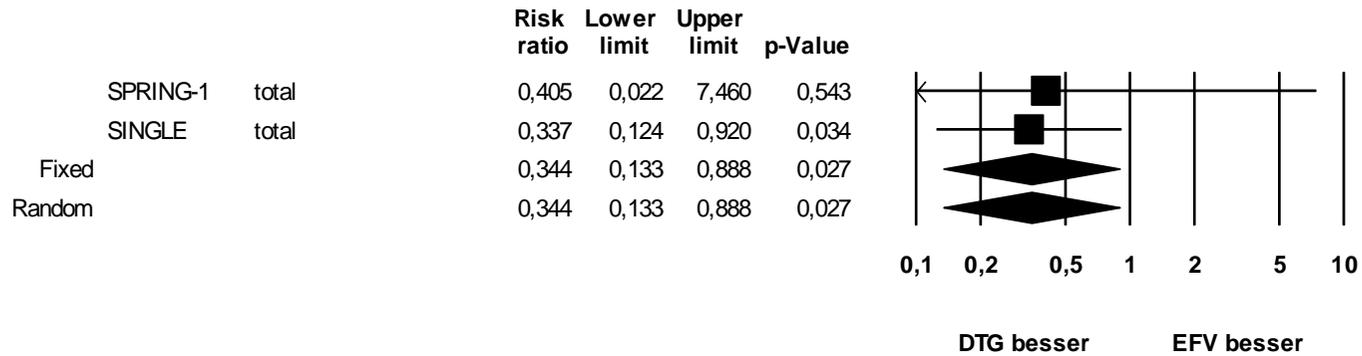
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-103: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

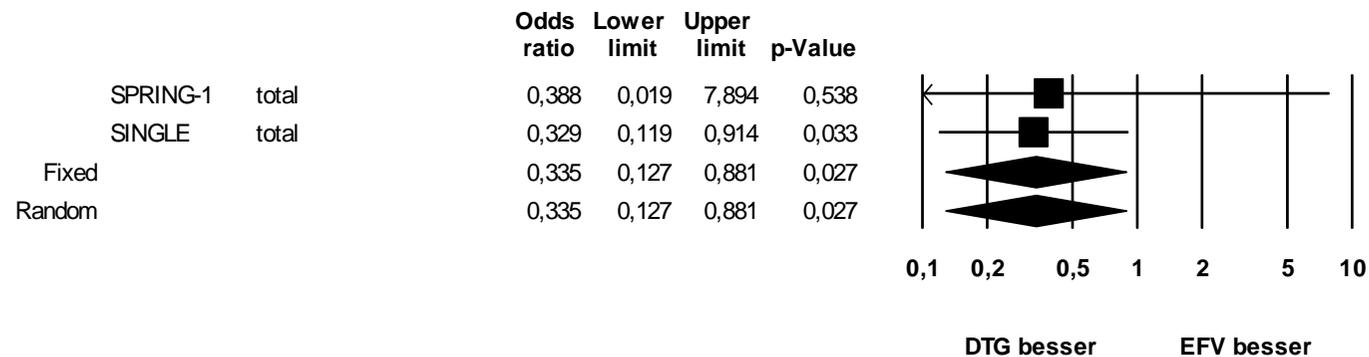
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,013$; $p=0,098$	
Modell mit festen Effekten	0,34 [0,13-0,89] 0,027
Modell mit zufälligen Effekten	0,34 [0,13-0,89] 0,027

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,34 zugunsten von DTG, welches statistisch signifikant ist ($p=0,027$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,013, p=0,098



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,010, p=0,920

Abbildung 15: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-104: 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 2014) 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 4-105: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-106: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	5 (10,0)	0,26 [0,02-4,43] 0,350
ING114467 (SINGLE)	414	419	7** (1,7)	17 (4,1)	0,42 [0,18-0,99] 0,049

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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 (0% vs. 10,0% bzw. 1,7% vs. 4,1%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant (p=0,049).

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 Relative Risiko 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.

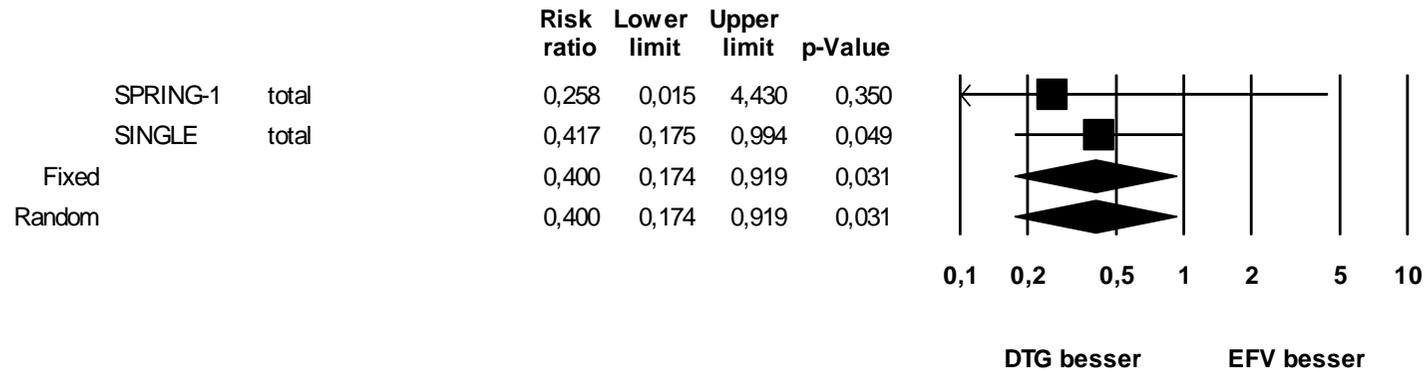
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-107: Meta-Analyse für „Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

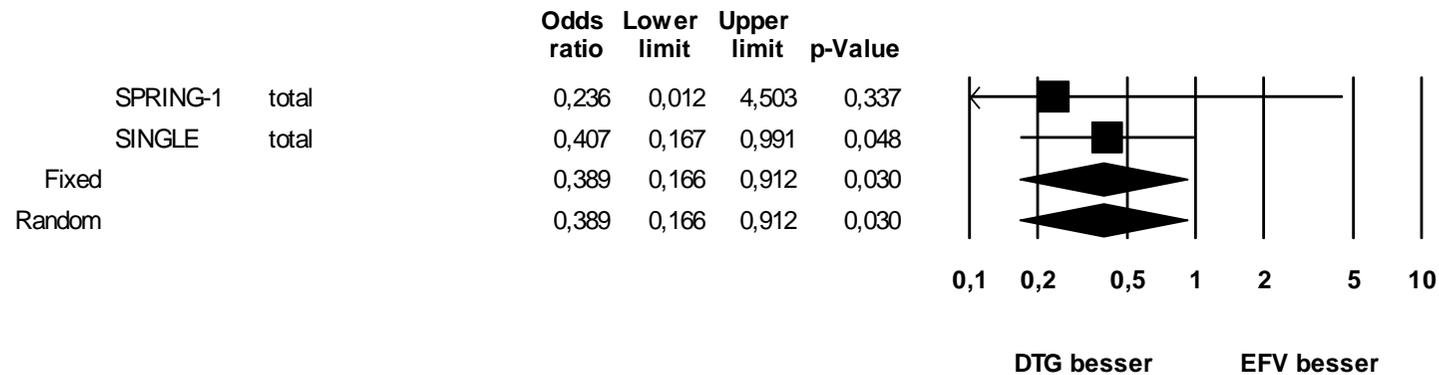
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,100$; $p=0,751$	
Modell mit festen Effekten	0,40 [0,17-0,92] 0,031
Modell mit zufälligen Effekten	0,40 [0,17-0,92] 0,031

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,40, welches statistisch signifikant ($p=0,031$) zugunsten von DTG/ABC/3TC ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,100, p=0,751



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,119, p=0,730

Abbildung 16: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-108: 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 2014) 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 2014) 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 4-109: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-110: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	5 (1,2)	3 (0,7)	1,69 [0,41-7,01] 0,472
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)	
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid
ING111762 (SAILING)	5	362	1 (20,0)	16 (4,4)

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/ABC/3TC als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, betragen die Raten in SINGLE 1,2% unter DTG/ABC/3TC bzw. 0,7% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit renalen Störungen beträgt im DTG/ABC/3TC-Arm 20,0%, unter RAL 4,4%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 4-111: 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 2014) 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 4-112: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-113: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	6 (1,4)	5 (1,2)	1,21 [0,37-3,95] 0,747

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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/ABC/3TC als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, sind die Raten in SINGLE vergleichbar mit 1,4% unter DTG/ABC/3TC 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 4-114: 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 2014) 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 4-115: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-116: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	8 (1,9)	7 (1,7)	1,16 [0,42-3,16] 0,777

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	0 (0,0)	3 (0,8)	

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/ABC/3TC als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, betragen die Raten in SINGLE 1,9% unter DTG/ABC/3TC bzw. 1,7% unter EFV. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Vorbehandelte Patienten:

Für keinen der fünf Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm wurden Torsade de Pointes Ereignisse berichtet. Unter RAL beträgt die Rate 0,8%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 4-117: 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 2014) 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 4-118: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-119: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d.
ING114467 (SINGLE)	414	419	4** (1,0)	8** (1,9)	0,51 [0,15-1,67] 0,263

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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/ABC/3TC: 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/ABC/3TC.

Nicht vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit Torsade de Pointes Ereignissen bis Woche 96 ist sehr gering - sowohl unter DTG/ABC/3TC als auch unter EFV. Während in SPRING-1 keine solchen Ereignisse auftraten, betragen die Raten in SINGLE 1,0% unter DTG/ABC/3TC 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 4-120: 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 4-121: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-122: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	2 (11,8)	20 (40,0)	0,29 [0,08-1,13] 0,075
ING114467 (SINGLE)	414	419	111 (26,8)	212 (50,6)	0,53 [0,44-0,64] <0,001

Vorbehandelte Patienten					
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	2 (40,0)	71 (19,6)	

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 (11,8% 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 beträgt im DTG/ABC/3TC-Arm 40,0%, unter RAL 19,6%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko 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.

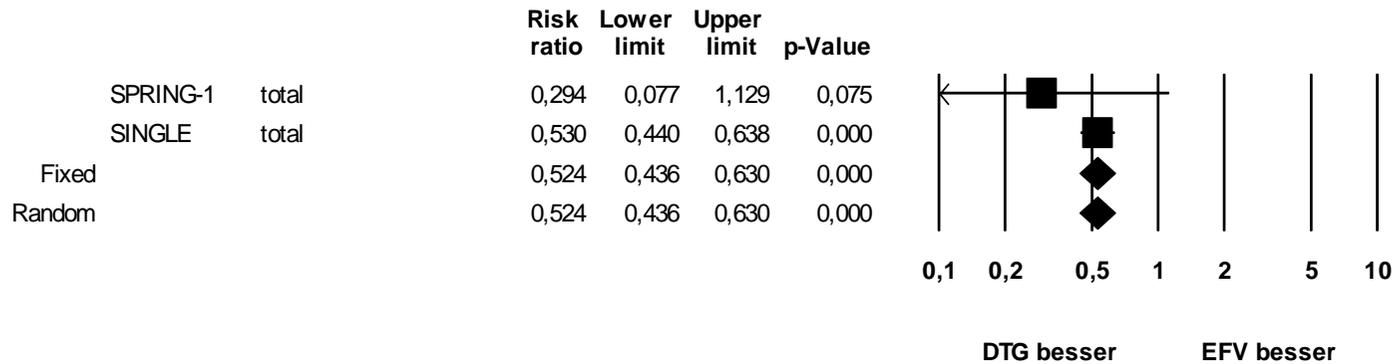
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relative Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-123: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

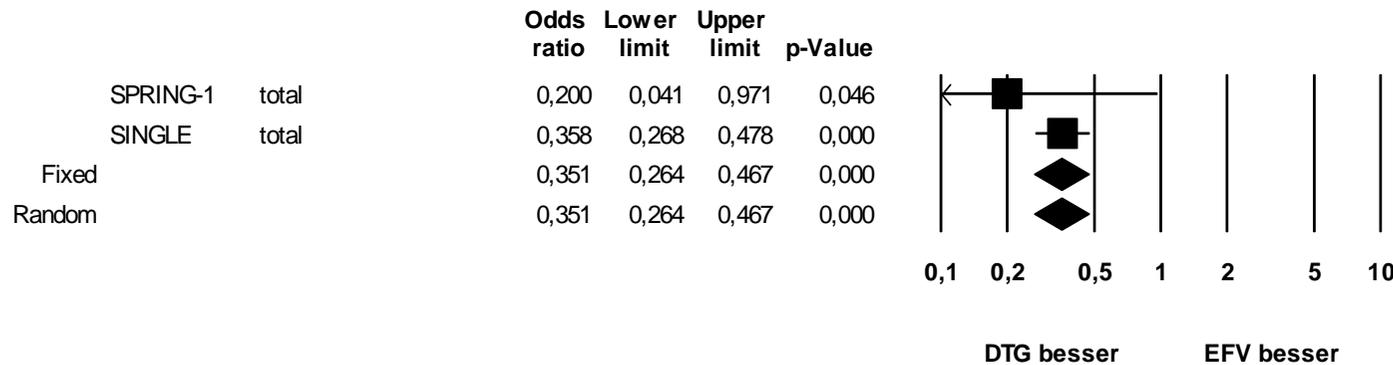
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,722$; $p=0,396$	
Modell mit festen Effekten	0,52 [0,44-0,63] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,52 [0,44-0,63] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,52, welches statistisch signifikant ($p < 0,001$) zugunsten von DTG/ABC/3TC ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,722, p=0,396



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,478, p=0,503

Abbildung 17: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-124: 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 4-125: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-126: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	2 (11,8)	21 (42,0)	DTG/ABC/3TC vs. EFV 0,28 [0,07-1,07] 0,063
ING114467 (SINGLE)	414	419	121 (29,2)	225 (53,7)	0,54 [0,46-0,65] <0,001

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Nicht vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit ZNS Störungen bis Woche 96 ist unter DTG/ABC/3TC deutlich geringer als unter EFV (11,8% 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 Relative Risiko 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.

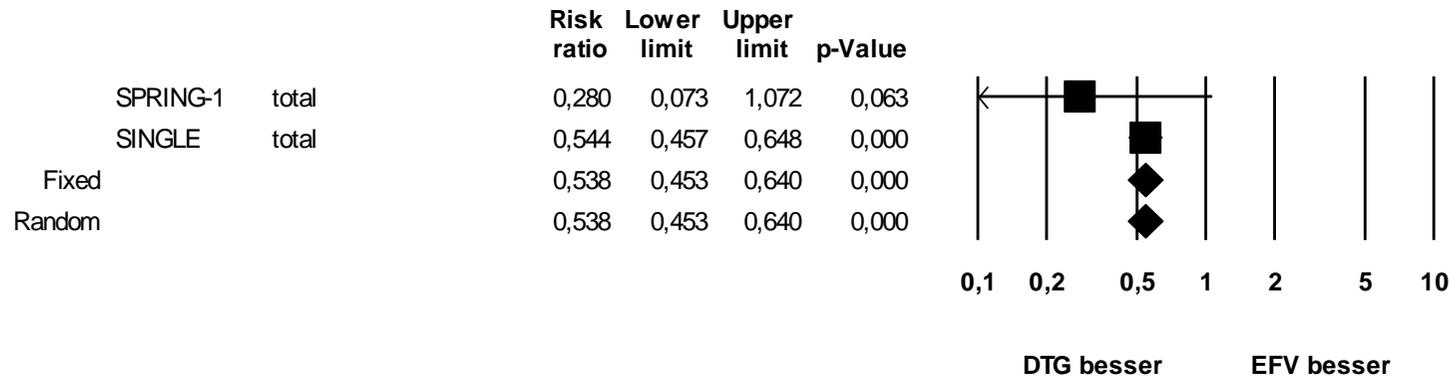
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relative Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-127: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

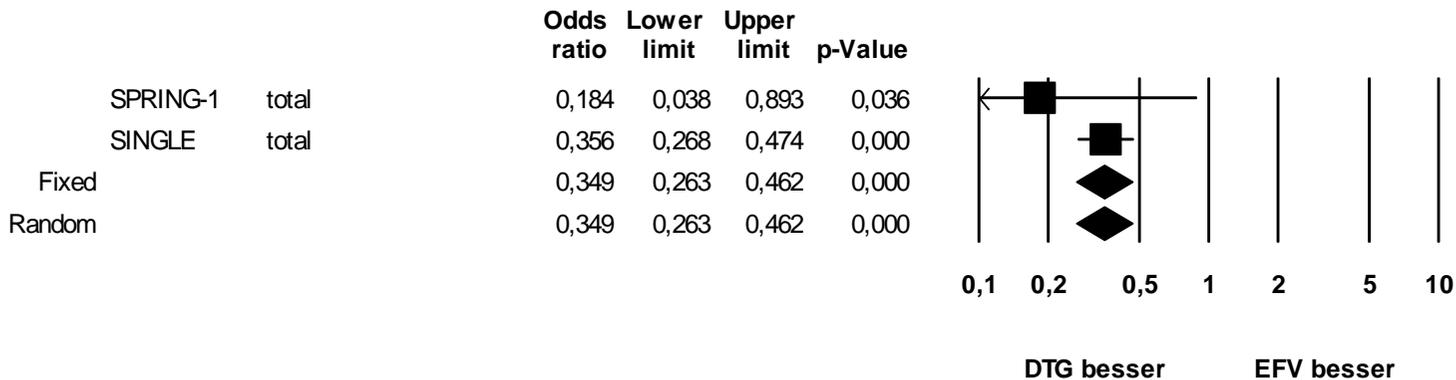
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,926$; $p=0,336$	
Modell mit festen Effekten	0,54 [0,45-0,64] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,54 [0,45-0,64] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 0,37, welches statistisch signifikant ($p<0,001$) zugunsten von DTG/ABC/3TC ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,926, p=0,336



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,649, p=0,420

Abbildung 18: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-128: 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 4-129: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-130: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	3 (17,6)	14 (28,0)	0,63 [0,21-1,93] 0,419
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 (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	1 (20,0)	32 (8,8)	

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/ABC/3TC deutlich geringer als unter EFV (17,6% vs. 28,0% bzw. 30,2% vs. 40,1%). Dieser Unterschied ist in der SINGLE-Studie statistisch signifikant ($p=0,003$).

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit psychiatrischen Störungen beträgt im DTG/ABC/3TC-Arm 20,0%, unter RAL 8,8%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko 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.

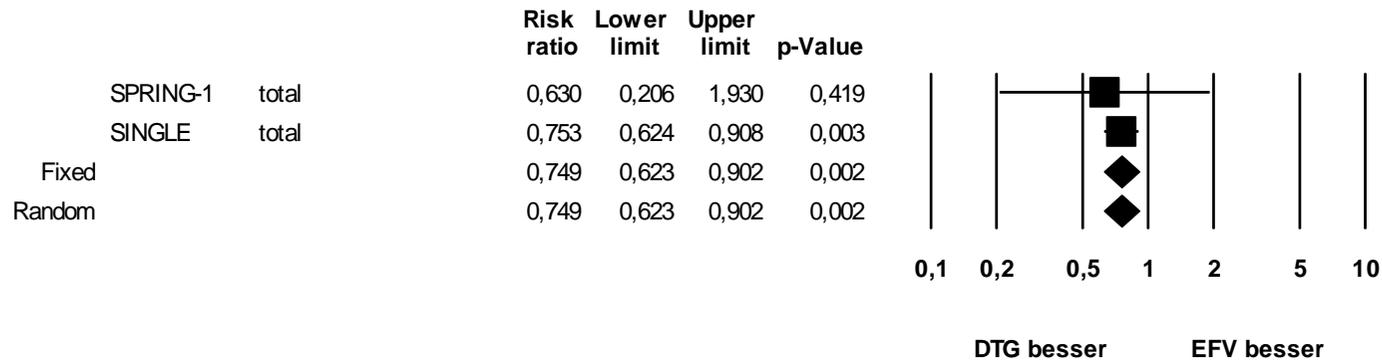
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-131: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

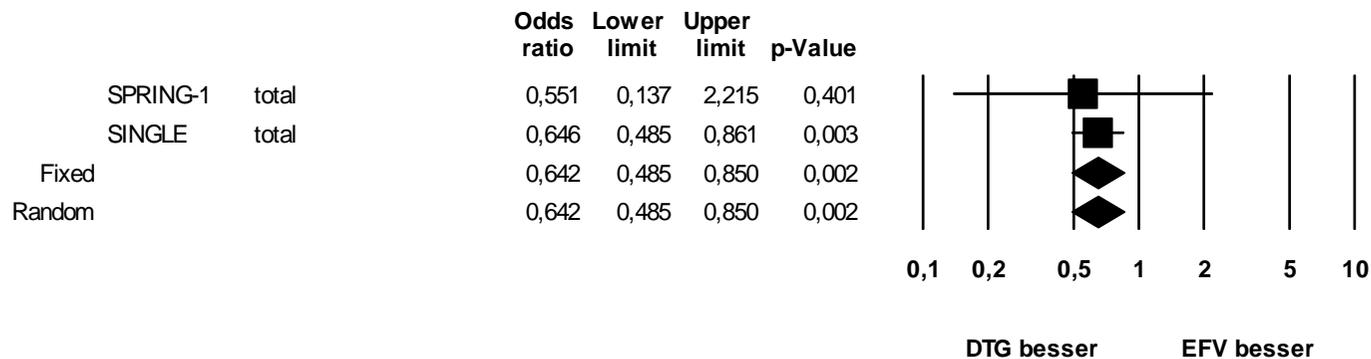
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$, $Q=0,095$; $p=0,758$	
Modell mit festen Effekten	0,75 [0,62-0,90] 0,002
Modell mit zufälligen Effekten	0,75 [0,62-0,90] 0,002

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Relatives Risiko von 0,75, welches statistisch signifikant ($p=0,002$) zugunsten von DTG/ABC/3TC ist.



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,095, p=0,758



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,048, p=0,826

Abbildung 19: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-132: 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 4-133: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-134: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	3 (17,6)	19 (38,0)	0,46 [0,16-1,38] 0,166
ING114467 (SINGLE)	414	419	144 (34,8)	178 (42,5)	0,82 [0,69-0,97] 0,023

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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 (17,6% vs. 38,0% bzw. 34,8% vs. 42,5%). Dieser Unterschied ist in SINGLE statistisch signifikant (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 Relative Risiko als Effektschätzer lediglich geringe Heterogenität vor ($I^2=2,1\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

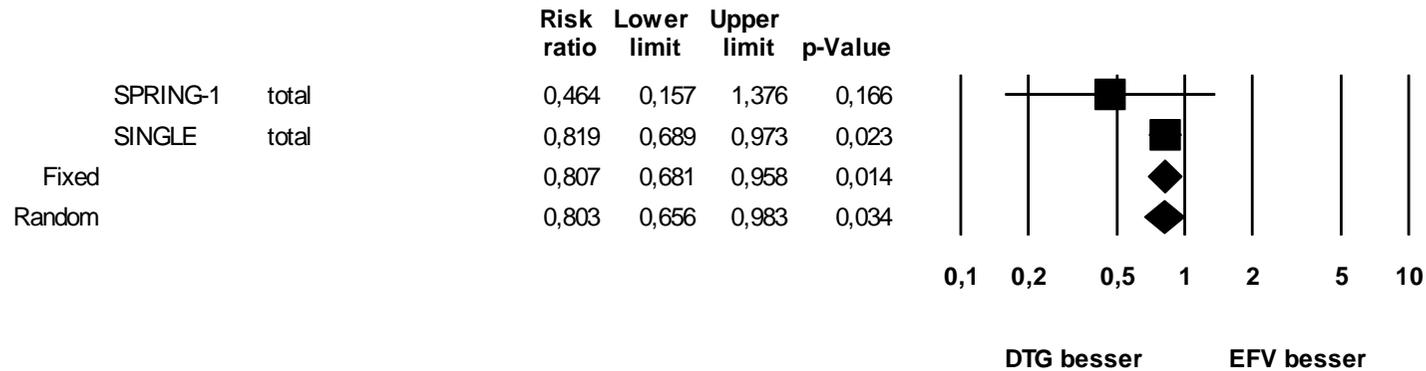
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relative Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-135: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

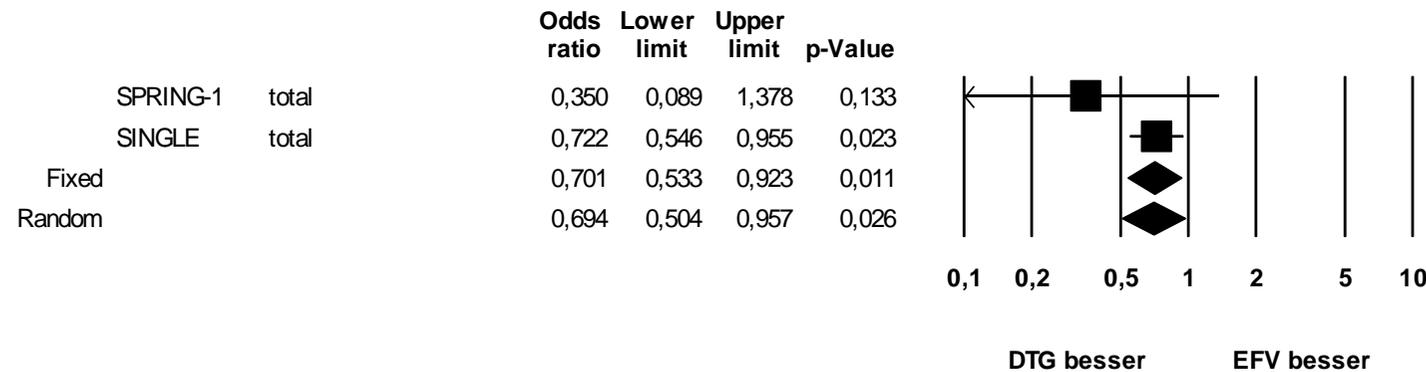
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=2,1\%$; $Q=1,021$; $p=0,312$	
Modell mit festen Effekten	0,81 [0,68-0,96] 0,014
Modell mit zufälligen Effekten	0,80 [0,66-0,98] 0,034

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Relatives Risiko von 0,80, welches die statistisch signifikant ist ($p=0,034$).



Heterogenität: I Quadrat = 2,1%, Q=1,021, p=0,312



Heterogenität: I Quadrat = 3,0%, Q=1,031, p=0,310

Abbildung 20: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-136: 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 4-137: 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 Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ING112276 (SPRING-1)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-138: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	3 (17,6)	10 (20,0)	0,88 [0,28-2,83] 0,834
ING114467 (SINGLE)	414	419	84 (20,3)	82 (19,6)	1,04 [0,79-1,36] 0,795
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)	
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid
ING111762 (SAILING)	5	362	0 (0,0)	72 (19,9)

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/ABC/3TC bzw. EFV (17,6% vs. 20,0% bzw. 20,3% vs. 19,6%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Für keinen der fünf Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm wurden Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes berichtet. Unter RAL beträgt die Rate 19,9%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko 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.

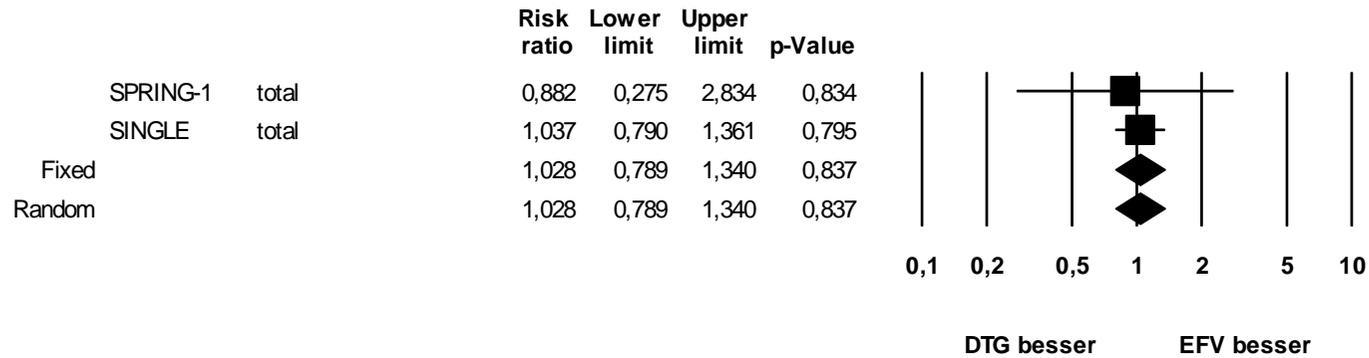
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relative Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-139: 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

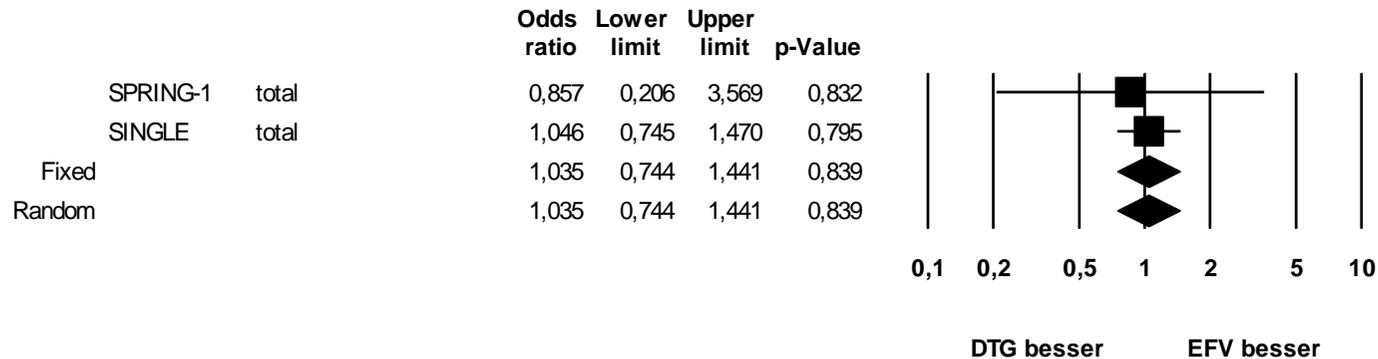
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,070$; $p=0,792$	
Modell mit festen Effekten	1,03 [0,79-1,34] 0,837
Modell mit zufälligen Effekten	1,03 [0,79-1,34] 0,837

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 1,03. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,837$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,070, p=0,792



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,071, p=0,790

Abbildung 21: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-140: 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 4-141: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-142: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV
ING112276 (SPRING-1)	17	50	3 (17,6)	12 (24,0)	0,74 [0,24-2,30] 0,597
ING114467 (SINGLE)	414	419	109 (26,3)	93 (22,2)	1,19 [0,93-1,51] 0,165

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 in SPRING-1 etwas niedriger und in SINGLE höher unter DTG/ABC/3TC als unter EFV (17,6% 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 Relative Risiko 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.

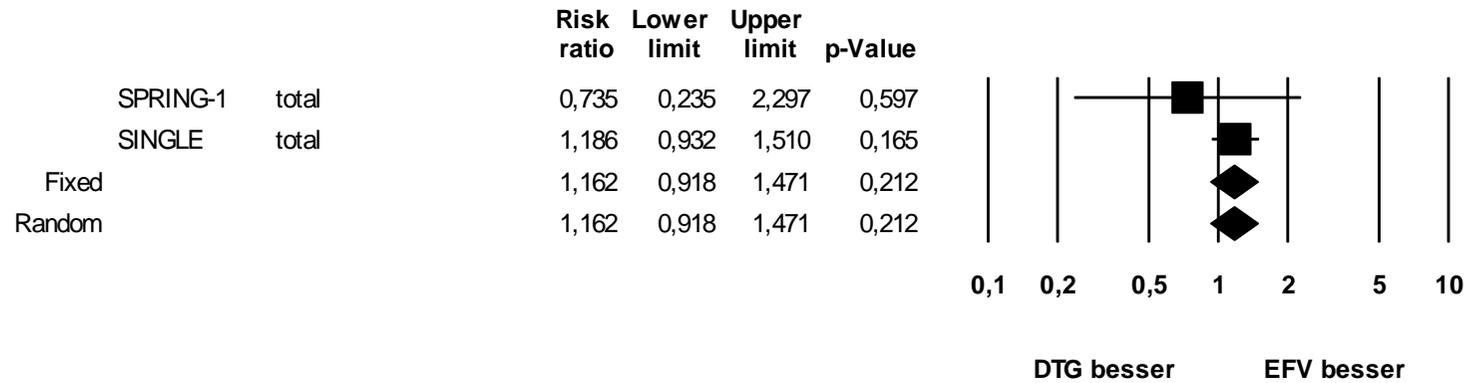
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-143: 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

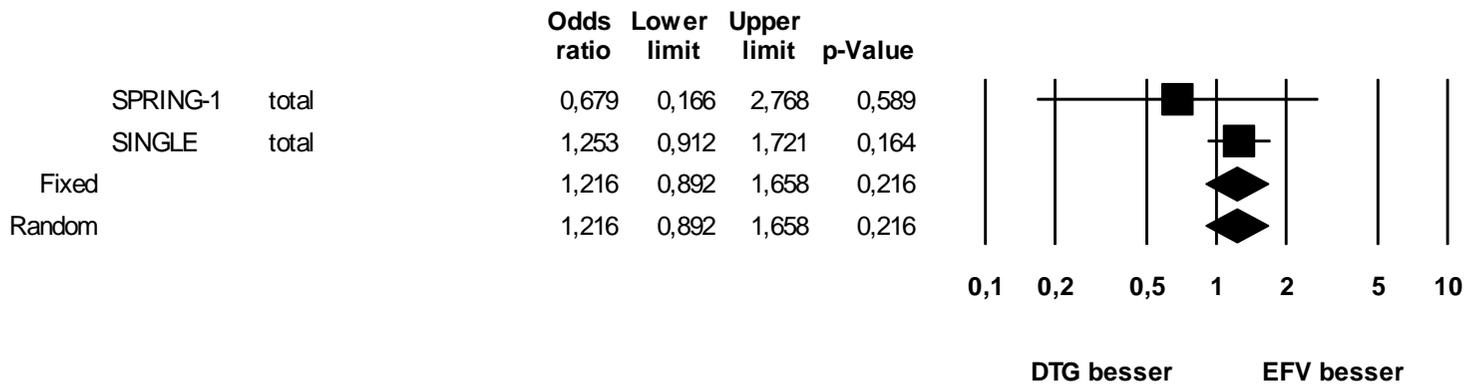
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,648$; $p=0,421$	
Modell mit festen Effekten	1,16 [0,92-1,47] 0,212
Modell mit zufälligen Effekten	1,16 [0,92-1,47] 0,212

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 1,16 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,212$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,648, p=0,421



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,695, p=0,404

Abbildung 22: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-144: 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 4-145: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-146: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	1 (2,0)	0,94 [0,04-22,15] 0,972
ING114467 (SINGLE)	414	419	9 (2,2)	6 (1,4)	1,52 [0,55-4,23] 0,424
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)	
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid
ING111762 (SAILING)	5	362	2 (40,0)	13 (3,6)

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/ABC/3TC bzw. EFV (0% vs. 2,0% bzw. 2,2% vs. 1,4%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Die Rate der Patienten mit kardiovaskulären Störungen beträgt im DTG/ABC/3TC-Arm 40,0%, unter RAL 3,1%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko 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.

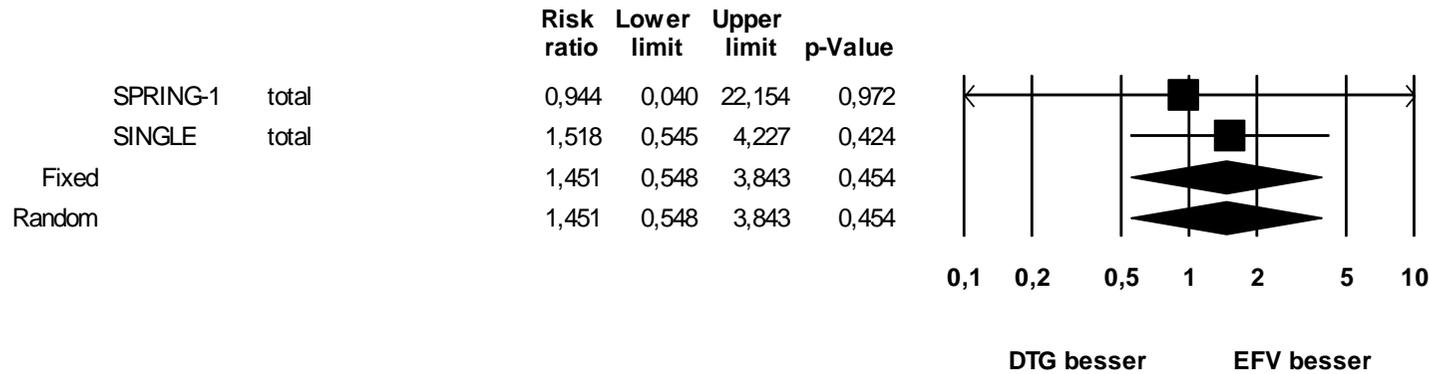
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-147: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

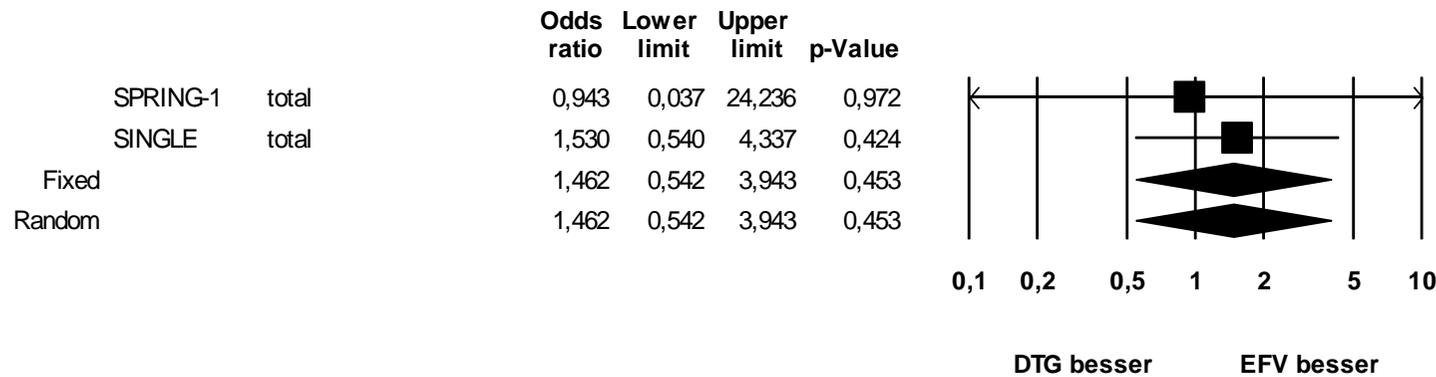
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,079$; $p=0,779$	
Modell mit festen Effekten	1,45 [0,55-3,85] 0,454
Modell mit zufälligen Effekten	1,45 [0,55-3,85] 0,454

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 1,45 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,454$).



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,079, p=0,779



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,077, p=0,781

Abbildung 23: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-148: 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 4-149: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-150: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	0 (0,0)	1 (2,0)	0,94 [0,04-22,15] 0,972
ING114467 (SINGLE)	414	419	11 (2,7)	8 (1,9)	1,39 [0,57-3,43] 0,472

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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/ABC/3TC bzw. EFV (0% 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 Relative Risiko 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 Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relative Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

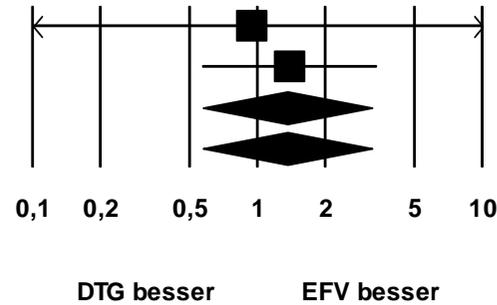
Tabelle 4-151: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,054$; $p=0,817$	
Modell mit festen Effekten	1,35 [0,57-3,21] 0,495
Modell mit zufälligen Effekten	1,35 [0,57-3,21] 0,495

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

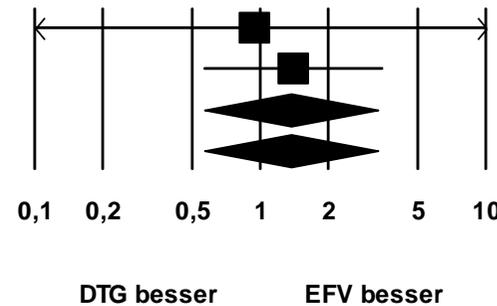
Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 1,35 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,495$).

			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	total	0,944	0,040	22,154	0,972
	SINGLE	total	1,392	0,565	3,425	0,472
Fixed			1,352	0,569	3,213	0,495
Random			1,352	0,569	3,213	0,495



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,054, p=0,817

			Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	total	0,943	0,037	24,236	0,972
	SINGLE	total	1,402	0,558	3,522	0,472
Fixed			1,361	0,561	3,302	0,495
Random			1,361	0,561	3,302	0,495



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,053, p=0,818

Abbildung 24: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-152: 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 4-153: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-154: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	2 (11,8)	1 (2,0)	5,88 [0,57-60,86] 0,137
ING114467 (SINGLE)	414	419	22 (5,3)	37 (8,8)	0,60 [0,36-1,002] 0,051
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)	
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid
ING111762 (SAILING)	5	362	0 (0,0)	14 (3,9)

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 etwas höher und in SINGLE niedriger im DTG/ABC/3TC-Arm als unter EFV (11,8% vs. 2,0% bzw. 5,3% vs. 8,8%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Für keinen der fünf Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm wurden Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen berichtet. Unter RAL beträgt die Rate 3,9%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko als Effektschätzer mäßige Heterogenität vor ($I^2=71,4\%$). 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 Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

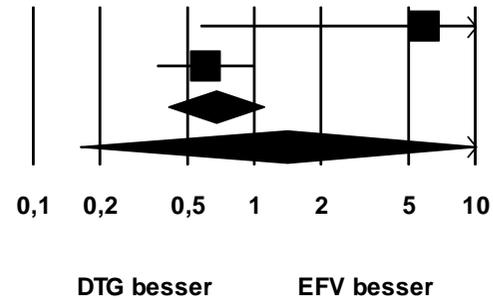
Tabelle 4-155: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=71,4\%$; $Q=3,491$; $p=0,062$	
Modell mit festen Effekten	0,67 [0,41-1,10] 0,112
Modell mit zufälligen Effekten	1,40 [0,16-12,09] 0,761

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

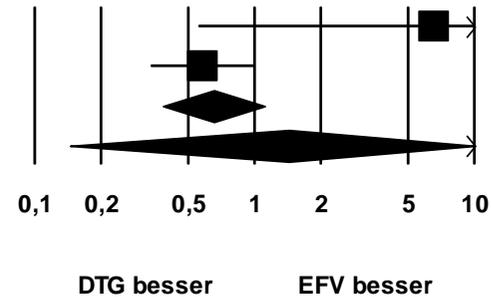
Die Meta-Analyse ergibt ein Relatives Risiko von 1,40 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,761$).

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
SPRING-1	total	5,882	0,569	60,855	0,137
SINGLE	total	0,602	0,361	1,002	0,051
Fixed		0,667	0,406	1,098	0,112
Random		1,398	0,162	12,089	0,761



Heterogenität: I Quadrat = 71,4%, Q=3,491, p=0,062

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
SPRING-1	total	6,533	0,553	77,174	0,136
SINGLE	total	0,579	0,336	1,000	0,050
Fixed		0,649	0,381	1,106	0,112
Random		1,425	0,144	14,131	0,762



Heterogenität: I Quadrat = 71,6%, Q=3,526, p=0,060

Abbildung 25: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-156: 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 4-157: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-158: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	2 (11,8)	2 (4,0)	2,94 [0,45-19,30] 0,261
ING114467 (SINGLE)	414	419	40 (9,7)	42 (10,0)	0,96 [0,64-1,45] 0,861

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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/ABC/3TC als unter EFV (11,8% 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 Relative Risiko als Effektschätzer lediglich geringe Heterogenität vor ($I^2=22,4\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

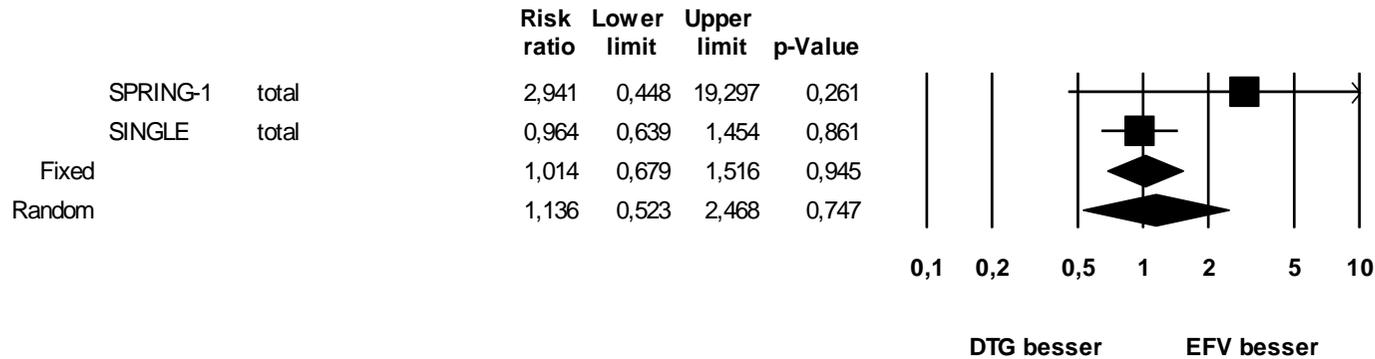
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relative Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-159: Meta-Analyse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

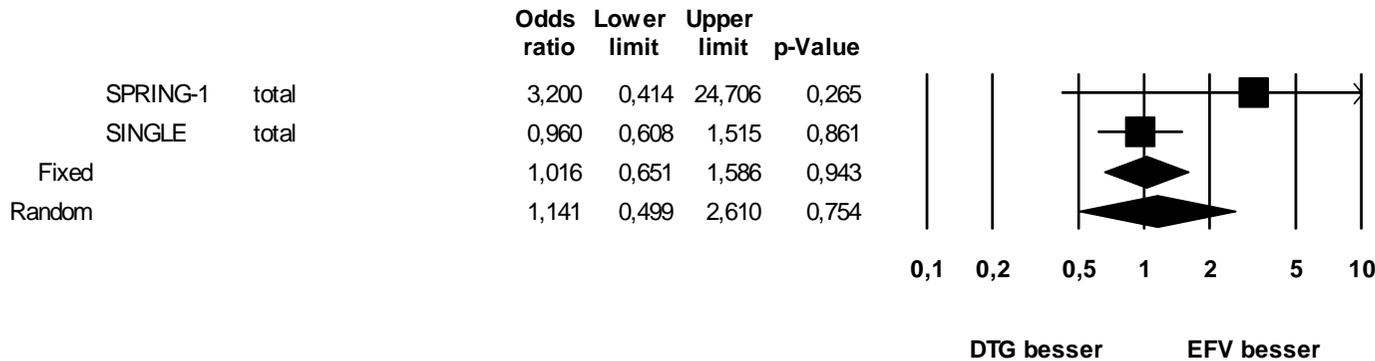
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=22,4\%$; $Q=1,289$; $p=0,256$	
Modell mit festen Effekten	1,01 [0,68-1,52] 0,945
Modell mit zufälligen Effekten	1,14 [0,52-2,47] 0,747

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Relatives Risiko von 1,14 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,747$).



Heterogenität: I Quadrat = 22,4%, Q=1,289, p=0,256



Heterogenität: I Quadrat = 21,2%, Q=1,270, p=0,260

Abbildung 26: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-160: 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 4-161: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ING111762 (SAILING)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-162: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	2 (11,8)	0 (0,0)	14,17 [0,71-281,27] 0,082
ING114467 (SINGLE)	414	419	24 (5,8)	27 (6,4)	0,90 [0,53-1,53] 0,697
Vorbehandelte Patienten					

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Safety Population)		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	RAL* 400 mg bid	
ING111762 (SAILING)	5	362	0 (0,0)	14 (3,9)	

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/ABC/3TC als unter EFV (11,8% vs. 0%). In SAILING sind die Raten vergleichbar für die beiden Studienarme mit DTG/ABC/3TC bzw. EFV (4,2% vs. 3,9%). Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Vorbehandelte Patienten:

Für keinen der fünf Patienten im DTG/ABC/3TC-Arm wurden Neoplasmen berichtet. Unter RAL beträgt die Rate 3,9%. Aufgrund der Limitationen durch den geringen Stichprobenumfang der DTG/ABC/3TC-Patienten im DTG-Arm der Studie, sind dies lediglich deskriptive Angaben, die nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden können.

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 Relative Risiko als Effektschätzer mäßige Heterogenität vor ($I^2=16,8\%$). 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 Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

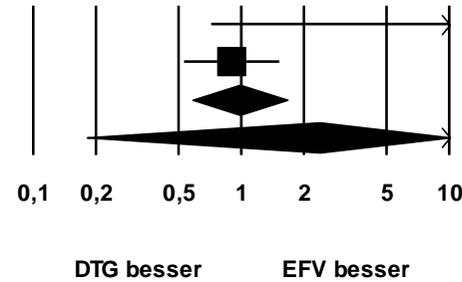
Tabelle 4-163: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=68,4\%$; $Q=3,168$; $p=0,075$	
Modell mit festen Effekten	0,98 [0,58-1,66] 0,938
Modell mit zufälligen Effekten	2,37 [0,18-31,33] 0,511

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

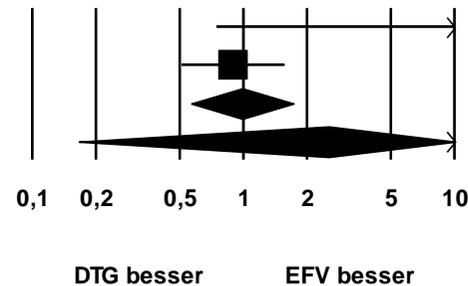
Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Relatives Risiko von 2,37 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,511$).

		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
SPRING-1	total	14,167	0,714	281,274	0,082
SINGLE	total	0,900	0,528	1,533	0,697
Fixed		0,979	0,580	1,655	0,938
Random		2,373	0,180	31,329	0,511



Heterogenität: I Quadrat = 68,4%, Q=3,168, p=0,075

		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
SPRING-1	total	16,290	0,742	357,742	0,077
SINGLE	total	0,893	0,507	1,576	0,697
Fixed		0,982	0,562	1,716	0,950
Random		2,523	0,165	38,584	0,506



Heterogenität: I Quadrat = 69,5%, Q=3,282, p=0,070

Abbildung 27: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 4-164: 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 4-165: 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	ja	hoch
ING114467 (SINGLE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 4-166: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300mg qd	EFV* 600 mg qd	
ING112276 (SPRING-1)	17	50	2 (11,8)	0 (0,0)	14,17 [0,71-281,27] 0,082
ING114467 (SINGLE)	414	419	39 (9,4)	39 (9,3)	1,01 [0,66-1,54] 0,956

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal 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 (11,8% vs. 0%). In SINGLE 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 Relative Risiko als Effektschätzer mäßige Heterogenität vor ($I^2=65,9\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien können daher meta-analytisch kombiniert betrachtet und interpretiert werden.

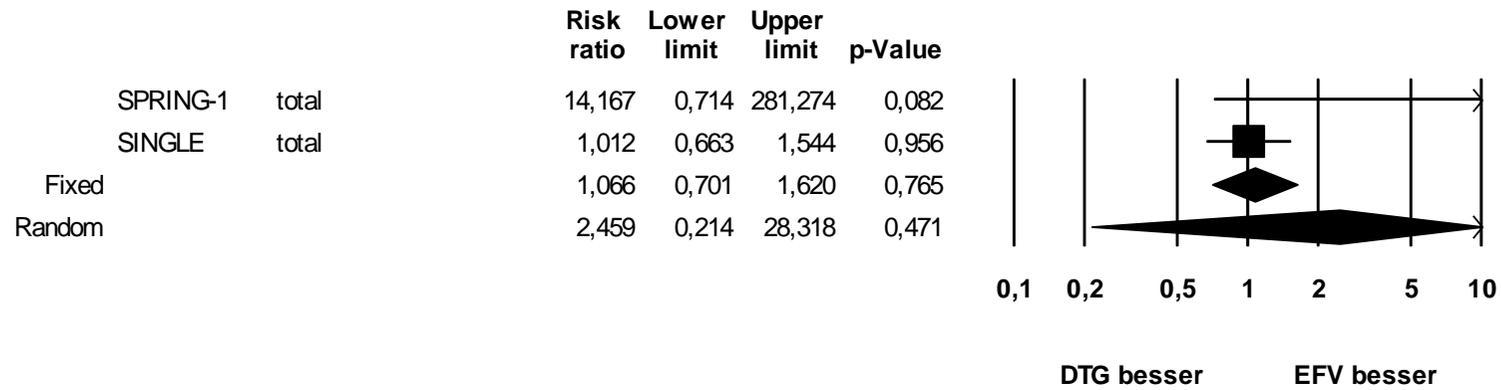
Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Modelle mit festen und zufälligen Effekten für das Relative Risiko zusammen, während diese anschließend auch grafisch mittels Forest-Plots (Relatives Risiko und Odds Ratio) dargestellt werden.

Tabelle 4-167: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

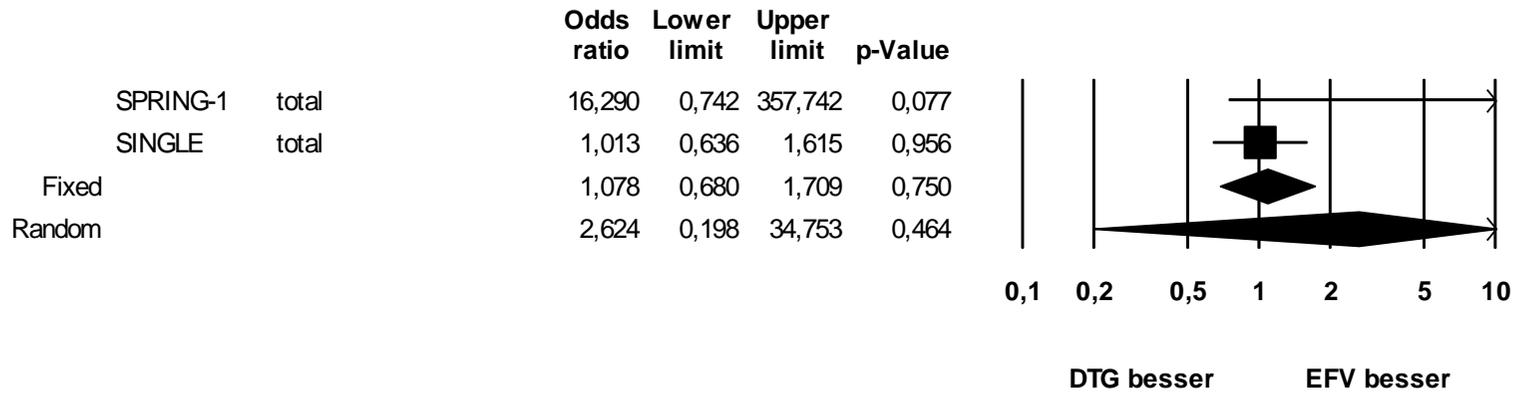
Nicht vorbehandelte Patienten	
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Heterogenität: $I^2=65,9\%$; $Q=2,937$; $p=0,087$	
Modell mit festen Effekten	1,07 [0,70-1,62] 0,765
Modell mit zufälligen Effekten	2,46 [0,21-28,32] 0,471

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergibt ein Relatives Risiko von 2,46 zugunsten von EFV. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,471$).



Heterogenität: I Quadrat = 65,9%, Q=2,937, p=0,087



Heterogenität: I Quadrat = 67,1%, Q=3,036, p=0,081

Abbildung 28: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

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 für die beiden Studien an nicht vorbehandelten Patienten (SPRING-1 und SINGLE) analysiert und dargestellt:

- Alter (< vs. \geq 36 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnizität (Weiße vs. Nicht-Weiße)
- Baseline-Viruslast (\leq vs. $>$ 100.000 Kopien/ml)

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 2014, ⁴³ ViiV Healthcare 2014, ⁴⁴ ViiV Healthcare 2014).

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 Patienten ab.

Meta-Analysen wurden für die beiden Studien (SPRING-1 und SINGLE) der nicht vorbehandelten Patienten dargestellt, sofern der studienübergreifende Interaktions-p-Wert, der sich aus der Meta-Analyse ergibt $< 0,20$, ist (d.h. mindestens einen Hinweis auf Interaktion liefert).

Für vorbehandelte Patienten werden aufgrund der geringen Fallzahl im Dolutegravir-Arm der SAILING-Studie (n=5) keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-168: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	6 (75)	15 (94)	0,80 [0,53-1,22] 0,297	0,566
	≥ 36 Jahre	9	34	7 (79)	25 (74)	1,06 [0,71-1,58] 0,785	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	175 (87)	171 (80)	1,09 [<1,00-1,19] 0,054	
	≥ 36 Jahre	212	204	189 (89)	167 (82)	1,09 [1,01-1,18] 0,036	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-169: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	10 (71)	34 (77)	0,92 [0,64-1,34] 0,675	0,551
	weiblich	3	6	3 (100)	6 (100)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	307 (88)	291 (82)	1,08 [1,02-1,15] 0,013	
	weiblich	67	63	57 (85)	47 (75)	1,14 [0,96-1,36] 0,143	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-170: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	9 (75)	35 (81)	0,92 [0,65-1,32] 0,653	0,467
	Nicht-Weißer	5	7	4 (80)	5 (71)	1,12 [0,59-2,13] 0,729	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	255 (90)	238 (84)	1,08 [1,01-1,15] 0,028	
	Nicht-Weißer	130	133	109 (84)	99 (74)	1,13 [0,99-1,28] 0,062	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-171: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	11 (92)	31 (79)	1,15 [0,91-1,46] 0,231	0,542
	> 100.000	5	11	2 (40)	9 (82)	0,49 [0,16-1,48] 0,206	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	253 (90)	238 (83)	1,09 [1,02-1,17] 0,007	
	> 100.000	134	131	111 (83)	100 (76)	1,09 [0,96-1,23] 0,191	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

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 4-172: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	7 (88)	12 (75)	1,17 [0,79-1,72] 0,433	0,462
	≥ 36 Jahre	9	34	8 (89)	24 (71)	1,26 [0,92-1,73] 0,154	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	151 (75)	150 (70)	1,07 [0,95-1,21] 0,256	
	≥ 36 Jahre	212	204	168 (79)	143 (70)	1,13 [1,01-1,27] 0,033	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-173: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI]	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV p-Wert	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	12 (86)	31 (70)	1,22 [0,91-1,62] 0,181	0,205
	weiblich	3	6	3 (100)	5 (83)	1,11 [0,65-1,90] 0,694	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	271 (78)	259 (73)	1,07 [0,99-1,17] 0,100	
	weiblich	67	63	48 (72)	34 (54)	1,33 [1,01-1,75] 0,042	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-174: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	11 (92)	32 (74)	1,23 [0,97-1,57] 0,095	0,085
	Nicht-Weißer	5	7	4 (80)	4 (57)	1,40 [0,64-3,05] 0,396	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	214 (75)	211 (74)	1,02 [0,93-1,12] 0,718	
	Nicht-Weißer	130	133	105 (81)	81 (61)	1,33 [1,13-1,56] 0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,085$). Die Effekte liegen in beiden Studien und beiden Subgruppen zugunsten von DTG/ABC/3TC. Während der Effekt in SINGLE bei den Nicht-Weißen statistisch signifikant ist ($p=0,001$), sind die Effekte in den übrigen Fällen 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 4-175: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	11 (92)	27 (69)	1,32 [1,01-1,73] 0,042	0,020
	> 100.000	5	11	4 (80)	9 (82)	0,98 [0,58-1,64] 0,932	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	230 (82)	202 (70)	1,17 [1,07-1,29] 0,001	
	> 100.000	134	131	89 (66)	91 (69)	0,96 [0,81-1,13] 0,595	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,020$). Die Effekte liegen in beiden Studien für die Subgruppe der Patienten mit niedriger Baseline Viruslast statistisch signifikant zugunsten von DTG/ABC/3TC ($p=0,042$ bzw. $p=0,001$). Für die Patienten mit einer höheren Viruslast bei Baseline liegen keine statistisch signifikanten Effekte 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 (RR=1,33) zugunsten von DTG.

Tabelle 4-176: 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

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2=50,7\%$; $Q=2,028$; $p=0,154$	
Modell mit festen Effekten	1,04 [0,96-1,14] 0,345
Modell mit zufälligen Effekten	1,08 [0,91-1,29] 0,377
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,018$; $p=0,894$	
Modell mit festen Effekten	1,33 [1,14-1,56] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	1,33 [1,14-1,56] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

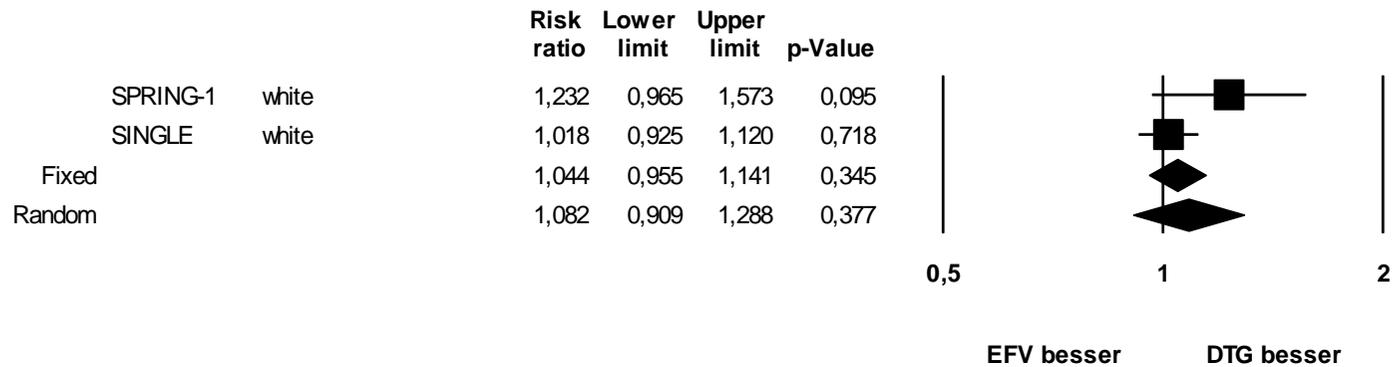
Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (RR=1,19) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Tabelle 4-177: 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

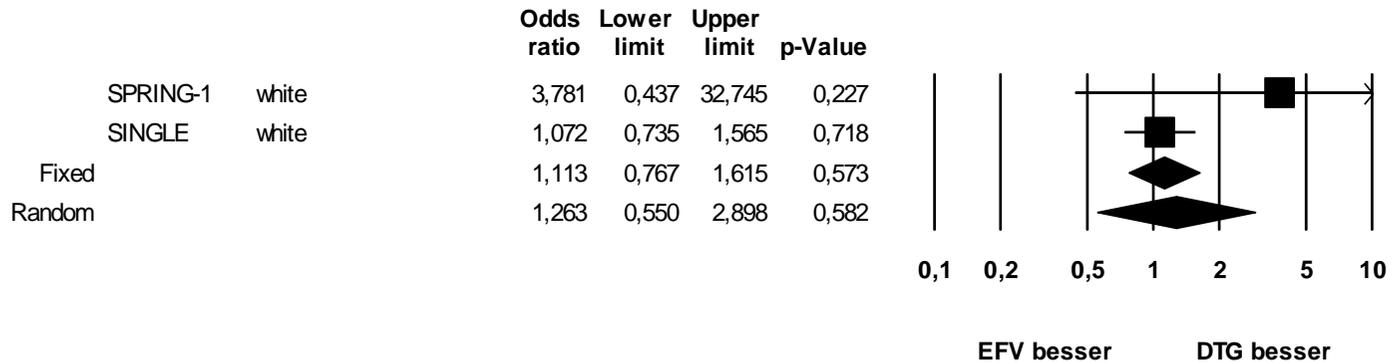
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,710$; $p=0,400$	
Modell mit festen Effekten	1,19 [1,09-1,30] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	1,19 [1,09-1,30] <0,001

Baseline Viruslast > 100.000	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,006$; $p=0,936$	
Modell mit festen Effekten	0,96 [0,82-1,12] 0,595
Modell mit zufälligen Effekten	0,96 [0,82-1,12] 0,595

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

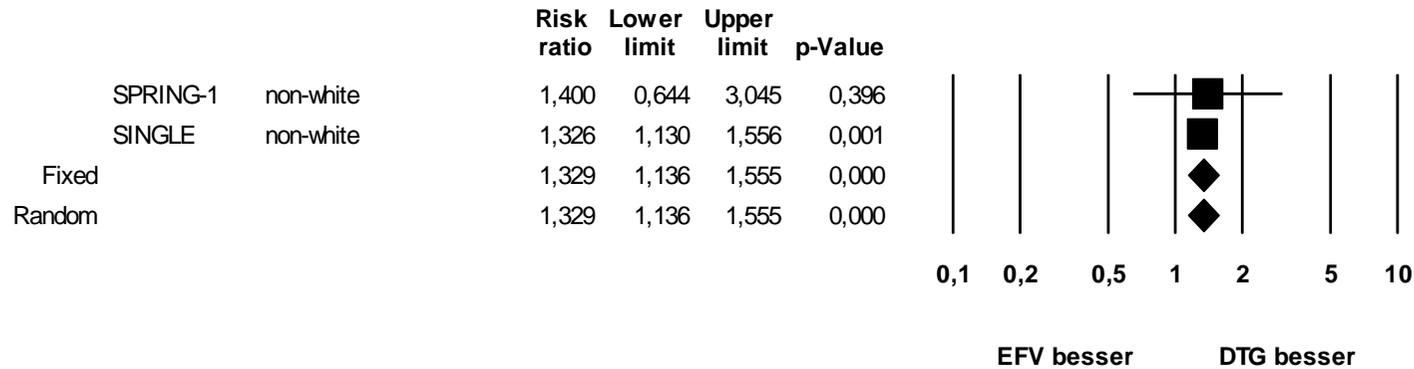


Heterogenität: I Quadrat = 50,7%, Q=2,028, p=0,154

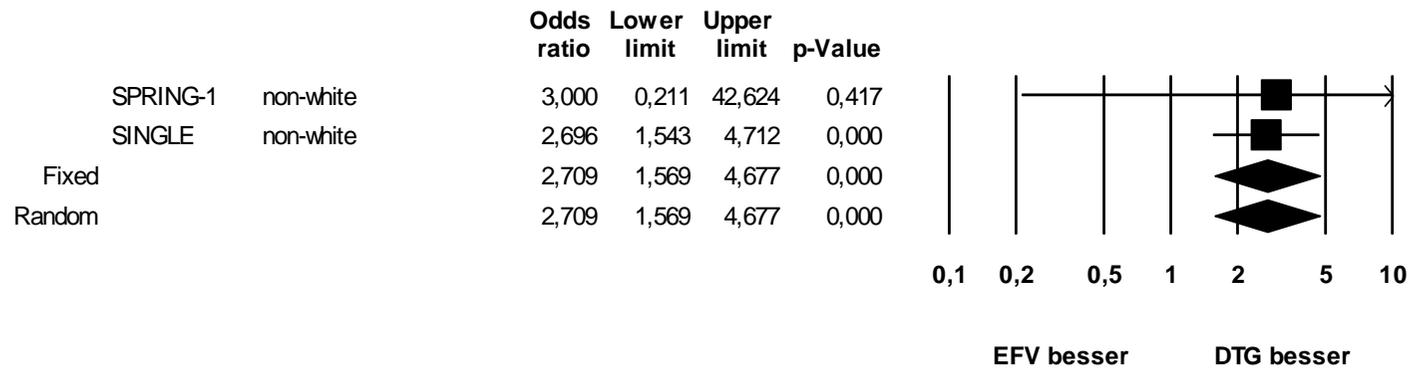


Heterogenität: I Quadrat = 21,3%, Q=1,271, p=0,260

Abbildung 29: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

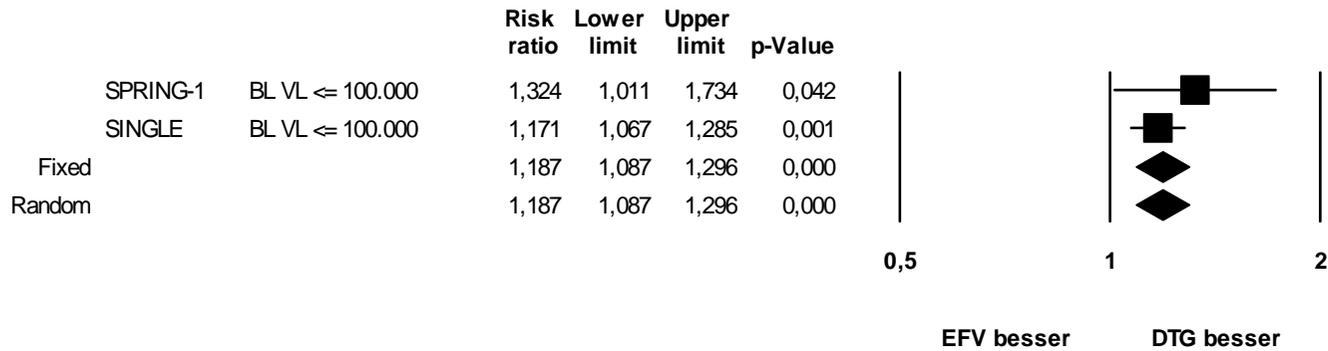


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,018, p=0,894

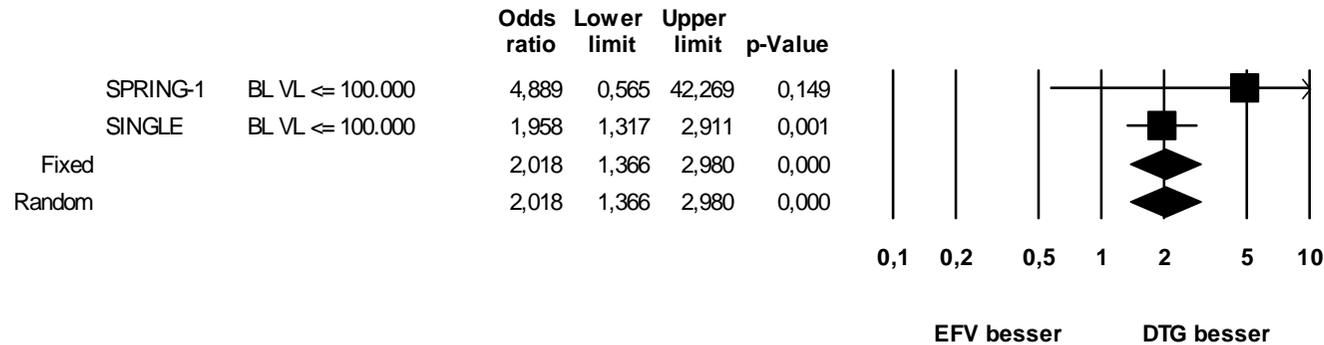


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,006, p=0,934

Abbildung 30: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

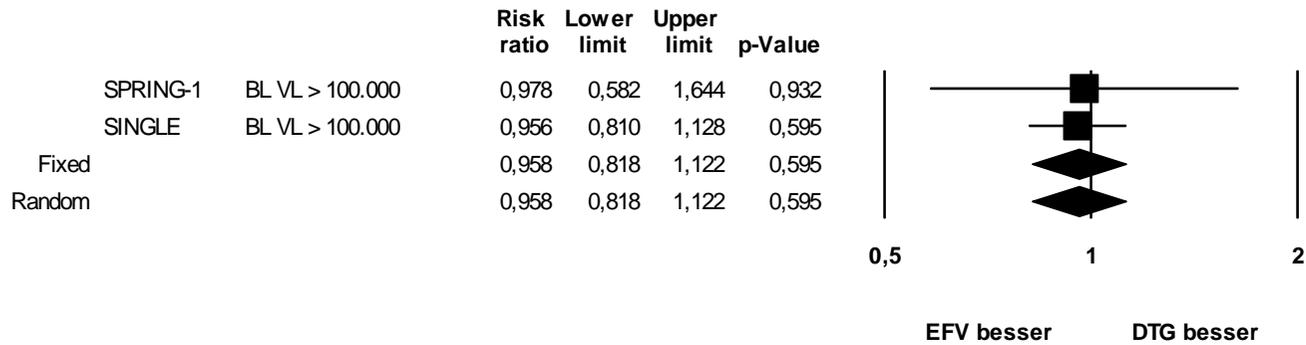


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,710, p=0,400

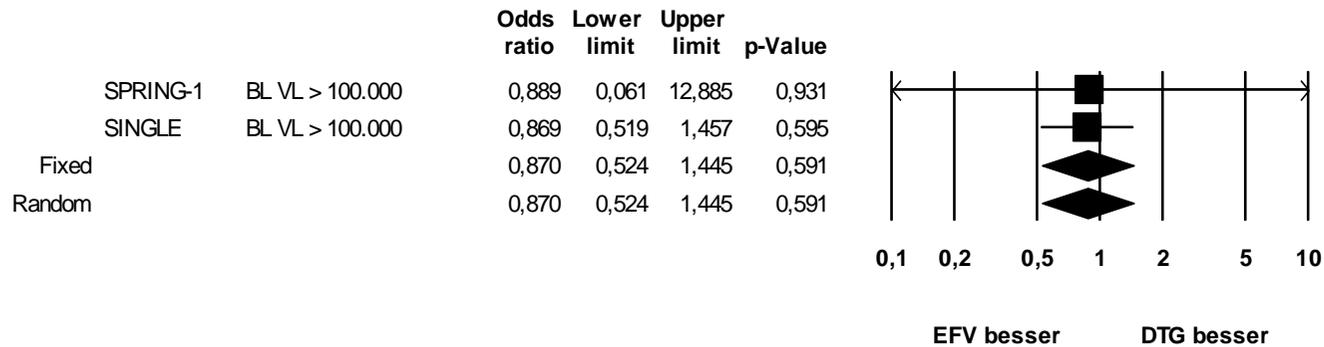


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,668, p=0,414

Abbildung 31: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,006, p=0,936



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,0003, p=0,987

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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.43 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-178: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	0 (0)	5,67 [0,26-125,4] 0,272	0,853
	≥ 36 Jahre	9	34	1 (11)	3 (9)	1,26 [0,15-10,71] 0,833	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	15 (8)	34 (16)	0,47 [0,26-0,84] 0,010	
	≥ 36 Jahre	212	204	28 (13)	34 (17)	0,79 [0,50-1,26] 0,324	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	2 (14)	3 (7)	2,10 [0,39-11,30] 0,390	0,683
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	31 (9)	51 (14)	0,62 [0,41-0,95] 0,028	
	weiblich	67	63	12 (18)	17 (27)	0,66 [0,35-1,28] 0,219	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-180: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	2 (17)	3 (7)	2,39 [0,45-12,70] 0,307	0,365
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	29 (10)	42 (15)	0,69 [0,44-1,08] 0,105	
	Nicht-Weißer	130	133	14 (11)	26 (20)	0,55 [0,30-1,01] 0,053	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-181: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	1 (8)	3 (8)	1,08 [0,12-9,48] 0,942	0,517
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00 [0,29-126,3] 0,249	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	29 (10)	48 (17)	0,62 [0,40-0,96] 0,030	
	> 100.000	134	131	14 (10)	20 (15)	0,68 [0,36-1,30] 0,245	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.44 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktion-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	0 (0)	5,67 [0,26-125,4] 0,272	0,969
	≥ 36 Jahre	9	34	2 (22)	3 (9)	2,52 [0,49-12,87] 0,267	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	23 (11)	45 (21)	0,54 [0,34-0,87] 0,010	
	≥ 36 Jahre	212	204	34 (16)	38 (19)	0,86 [0,57-1,31] 0,486	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-183: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	3 (21)	3 (7)	3,14 [0,71-13,85] 0,130	0,523
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	43 (12)	65 (18)	0,68 [0,48-0,97] 0,033	
	weiblich	67	63	14 (21)	18 (29)	0,73 [0,40-1,34] 0,313	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-184: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktion-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiß	12	43	3 (25)	3 (7)	3,58 [0,83-15,54] 0,088	0,451
	Nicht-Weiß	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weiß	284	285	37 (13)	54 (19)	0,69 [0,47-1,01] 0,056	
	Nicht-Weiß	130	133	20 (15)	29 (22)	0,71 [0,42-1,18] 0,185	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-185: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	2 (17)	3 (8)	2,17 [0,41-11,49] 0,364	0,745
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00 [0,29-126,3] 0,249	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	39 (14)	61 (21)	0,66 [0,46-0,95] 0,025	
	> 100.000	134	131	18 (13)	22 (17)	0,80 [0,45-1,42] 0,446	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.45 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-186: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	1 (6)	2,00 [0,14-27,99] 0,607	0,854
	≥ 36 Jahre	9	34	1 (11)	3 (9)	1,26 [0,15-10,71] 0,833	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	9 (4)	10 (5)	0,96 [0,40-2,31] 0,924	
	≥ 36 Jahre	212	204	28 (13)	24 (12)	1,12 [0,67-1,87] 0,657	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-187: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	2 (14)	3 (7)	2,10 [0,39-11,30] 0,390	0,369
	weiblich	3	6	0 (0)	1 (17)	0,58 [0,03-11,21] 0,721	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	27 (8)	23 (6)	1,20 [0,70-2,06] 0,497	
	weiblich	67	63	10 (15)	11 (17)	0,85 [0,39-1,87] 0,695	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-188: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weiß	12	43	2 (17)	4 (9)	1,79 [0,37-8,63] 0,467	0,906
	Nicht-Weiß	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weiß	284	285	23 (8)	21 (7)	1,10 [0,62-1,94] 0,745	
	Nicht-Weiß	130	133	14 (11)	13 (10)	1,10 [0,54-2,25] 0,791	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-189: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	1 (8)	4 (10)	0,81 [0,10-6,59] 0,846	0,621
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00[0,29-126,3] 0,249	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	26 (9)	25 (9)	1,07 [0,63-1,81] 0,801	
	> 100.000	134	131	11 (8)	9 (7)	1,19 [0,51-2,79] 0,681	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmofifikation vor.

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 4-190: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	2 (13)	1,00 [0,11-9,44] 1,000	0,279
	≥ 36 Jahre	9	34	1 (11)	5 (15)	0,76 [0,10-5,68] 0,785	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	11 (5)	19 (9)	0,62 [0,30-1,26] 0,186	
	≥ 36 Jahre	212	204	33 (16)	31 (15)	1,02 [0,65-1,61] 0,917	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-191: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	2 (14)	6 (14)	1,05 [0,24-4,62] 0,951	0,547
	weiblich	3	6	0 (0)	1 (17)	0,58 [0,03-11,21] 0,721	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	32 (9)	35 (10)	0,94 [0,60-1,48] 0,783	
	weiblich	67	63	12 (18)	15 (24)	0,75 [0,38-1,48] 0,410	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-192: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	2 (17)	7 (16)	1,02 [0,24-4,30] 0,974	0,983
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	29 (10)	33 (12)	0,88 [0,55-1,41] 0,601	
	Nicht-Weißer	130	133	15 (12)	17 (13)	0,90 [0,47-1,73] 0,758	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-193: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	1 (8)	6 (15)	0,54 [0,07-4,07] 0,551	0,336
	> 100.000	5	11	1 (20)	1 (9)	2,20 [0,17-28,52] 0,546	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	31 (11)	39 (14)	0,82 [0,53-1,27] 0,372	
	> 100.000	134	131	13 (10)	11 (8)	1,16 [0,54-2,49] 0,712	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis 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 4-194: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	1 (6)	2,00 [0,14-27,99] 0,607	0,433
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	3 (9)	0,50 [0,03-8,90] 0,637	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	5 (2)	19 (9)	0,28 [0,11-0,74] 0,010	
	≥ 36 Jahre	212	204	5 (2)	23 (11)	0,21 [0,08-0,54] 0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-195: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	1 (7)	4 (9)	0,79 [0,10-6,46] 0,823	0,622
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	6 (2)	33 (9)	0,19 [0,08-0,44] <0,001	
	weiblich	67	63	4 (6)	9 (14)	0,42 [0,14-1,29] 0,129	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-196: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	1 (8)	3 (7)	1,19 [0,14-10,47] 0,873	0,219
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	1 (14)	0,44 [0,02-9,11] 0,599	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	9 (3)	27 (9)	0,33 [0,16-0,70] 0,004	
	Nicht-Weißer	130	133	1 (1)	15 (11)	0,07 [0,01-0,51] 0,009	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-197: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	4 (10)	0,34 [0,02-5,93] 0,461	0,430
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00 [0,29-126,3] 0,249	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	7 (3)	30 (10)	0,24 [0,11-0,54] <0,001	
	> 100.000	134	131	3 (2)	12 (9)	0,24 [0,07-0,85] 0,026	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.48 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-198: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	1 (6)	2,00 [0,14-27,99] 0,607	0,621
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	4 (12)	0,39 [0,02-6,63] 0,514	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	6 (3)	25 (12)	0,26 [0,11-0,61] 0,002	
	≥ 36 Jahre	212	204	8 (4)	27 (13)	0,29 [0,13-0,61] 0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-199: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	1 (7)	5 (11)	0,63 [0,08-4,94] 0,659	0,602
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	10 (3)	42 (12)	0,24 [0,12-0,48] <0,001	
	weiblich	67	63	4 (6)	10 (16)	0,38 [0,12-1,14] 0,084	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-200: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiß	12	43	1 (8)	4 (9)	0,90 [0,11-7,28] 0,918	0,215
	Nicht-Weiß	5	7	0 (0)	1 (14)		
ING114467 (SINGLE)	Weiß	284	285	13 (5)	35 (12)	0,37 [0,20-0,69] 0,002	
	Nicht-Weiß	130	133	1 (1)	17 (13)		

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-201: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	5 (13)	0,28 [0,02-4,72] 0,377	0,394
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00 [0,29-126,3] 0,249	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	10 (4)	39 (14)	0,26 [0,13-0,52] <0,001	
	> 100.000	134	131	4 (3)	13 (10)	0,30 [0,10-0,90] 0,032	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.49 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-202: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	5 (63)	3 (19)	3,33 [1,05-10,55] 0,041	0,457
	≥ 36 Jahre	9	34	4 (44)	16 (47)	0,94 [0,42-2,13] 0,890	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	93 (46)	101 (47)	0,98 [0,80-1,20] 0,848	
	≥ 36 Jahre	212	204	87 (41)	83 (41)	1,01 [0,80-1,27] 0,942	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-203: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	8 (57)	18 (41)	1,40 [0,79-2,49] 0,256	0,786
	weiblich	3	6	1 (33)	1 (17)	2,00 [0,18-22,06] 0,571	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	152 (44)	166 (47)	0,94 [0,80-1,11] 0,452	
	weiblich	67	63	59 (88)	51 (81)	1,09 [0,94-1,26] 0,267	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-204: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	6 (50)	14 (33)	1,54 [0,75-3,13] 0,237	0,029
	Nicht-Weißer	5	7	3 (60)	5 (71)	0,84 [0,36-1,98] 0,690	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	134 (47)	122 (43)	1,10 [0,92-1,32] 0,295	
	Nicht-Weißer	130	133	46 (35)	61 (46)	0,77 [0,57-1,04] 0,087	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,029$). In beiden Studien liegen die Effekte in der Subgruppe der Weißen zugunsten von EFV, in der Subgruppe der Nicht-Weißen zugunsten von DTG/ABC/3TC. Keine der beobachteten Effekte sind 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 4-205: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	5 (42)	16 (41)	1,02 [0,47-2,19] 0,968	0,455
	> 100.000	5	11	4 (80)	3 (27)	2,93 [1,02-8,47] 0,047	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	127 (45)	131 (45)	0,997 [0,83-1,19] 0,975	
	> 100.000	134	131	53 (40)	53 (40)	0,98 [0,73-1,31] 0,880	

Dolutegravir, EFV = Efavirenz, qd = einmal täglich, KI = Konfidenzintervall

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

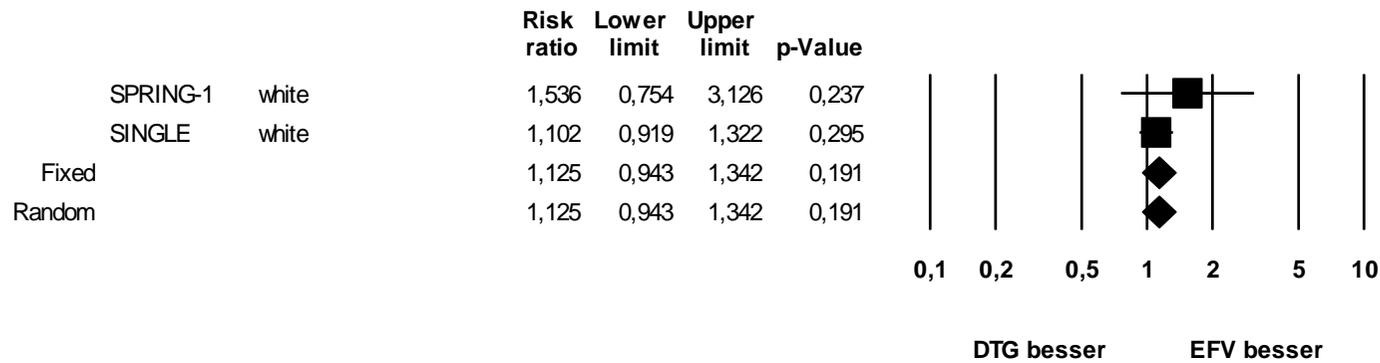
Meta-Analyse für Subgruppen nach Ethnizität:

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%).

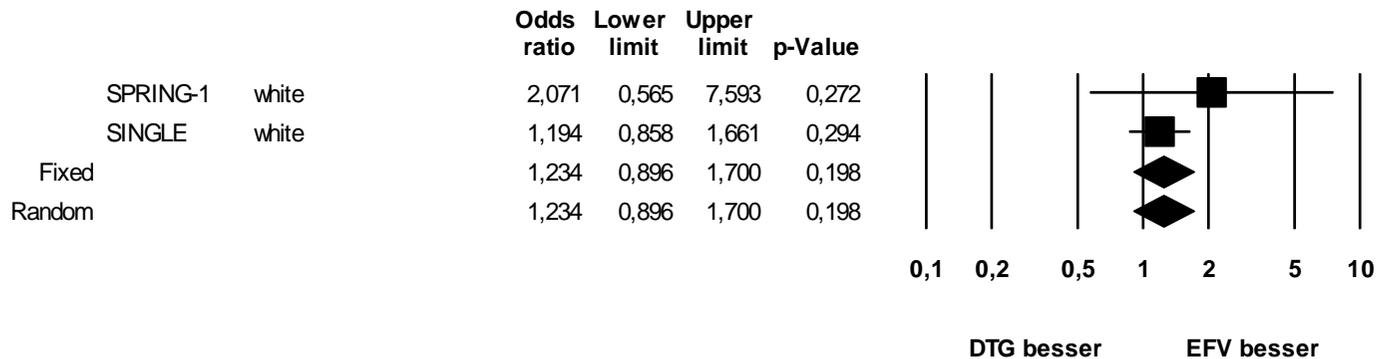
Tabelle 4-206: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,785$; $p=0,376$	
Modell mit festen Effekten	1,13 [0,94-1,34] 0,191
Modell mit zufälligen Effekten	1,13 [0,94-1,34] 0,191
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,034$; $p=0,854$	
Modell mit festen Effekten	0,78 [0,59-1,03] 0,080
Modell mit zufälligen Effekten	0,78 [0,59-1,03] 0,080

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

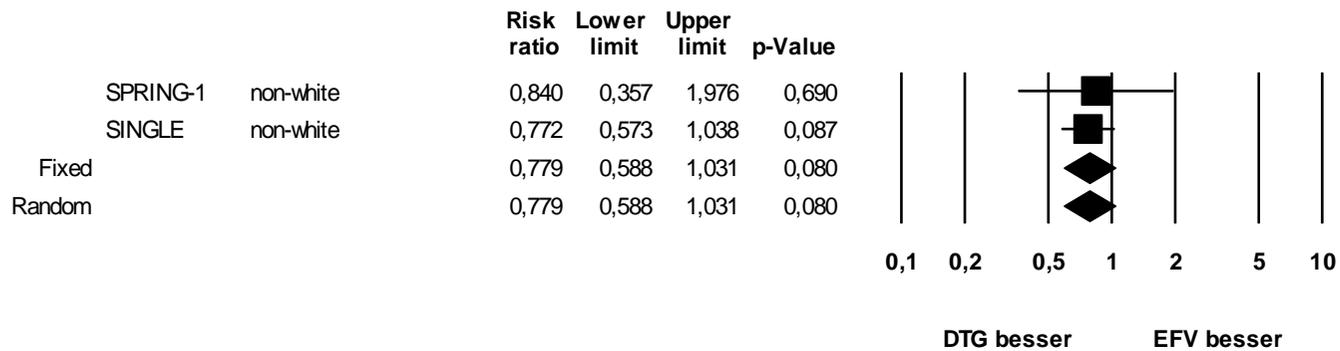


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,785, p=0,376

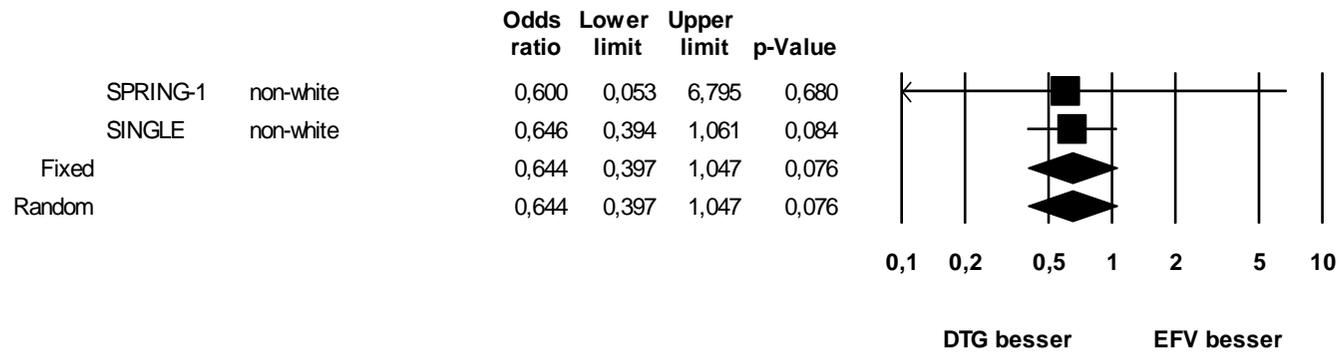


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,650, p=0,420

Abbildung 33: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,034, p=0,854



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,003, p=0,953

Abbildung 34: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.50 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-207: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	4 (50)	4 (25)	2,00 [0,67-5,98] 0,215	0,874
	≥ 36 Jahre	9	34	5 (56)	17 (50)	1,11 [0,57-2,18] 0,759	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	100 (50)	110 (51)	0,97 [0,80-1,17] 0,735	
	≥ 36 Jahre	212	204	99 (47)	89 (44)	1,07 [0,87-1,32] 0,530	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-208: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	8 (57)	20 (45)	1,26 [0,72-2,19] 0,421	0,118
	weiblich	3	6	1 (33)	1 (17)	2,00 [0,18-22,06] 0,571	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	169 (49)	179 (50)	0,97 [0,83-1,13] 0,676	
	weiblich	67	63	30 (45)	20 (32)	1,41 [0,90-2,21] 0,134	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,118$). In beiden Studien liegen die Effekte bei den Frauen zugunsten von EFV, ebenso bei den Männern in SPRING-1. Keine der beobachteten Effekte sind statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-209: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiß	12	43	6 (50)	15 (35)	1,43 [0,71-2,88] 0,312	0,061
	Nicht-Weiß	5	7	3 (60)	6 (86)	0,70 [0,32-1,52] 0,368	
ING114467 (SINGLE)	Weiß	284	285	147 (52)	135 (47)	1,09 [0,93-1,29] 0,295	
	Nicht-Weiß	130	133	52 (40)	63 (47)	0,84 [0,64-1,11] 0,231	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,061$). In beiden Studien liegen die Effekte in der Subgruppe der Weißen zugunsten von EFV, in der Subgruppe der Nicht-Weißen zugunsten von DTG/ABC/3TC. Keine der beobachteten Effekte sind 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 4-210: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	6 (50)	17 (44)	1,15 [0,59-2,24] 0,688	0,665
	> 100.000	5	11	3 (60)	4 (36)	1,65 [0,57-4,76] 0,354	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	143 (51)	138 (48)	1,07 [0,90-1,26] 0,452	
	> 100.000	134	131	56 (42)	61 (47)	0,90 [0,68-1,18] 0,435	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht und Ethnizität:

Weder für die Männer noch für die Frauen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-211: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,784$; $p=0,376$	
Modell mit festen Effekten	0,99 [0,85-1,14] 0,845
Modell mit zufälligen Effekten	0,99 [0,85-1,14] 0,845
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,079$; $p=0,779$	
Modell mit festen Effekten	1,43 [0,92-2,22] 0,114
Modell mit zufälligen Effekten	1,43 [0,92-2,22] 0,114

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

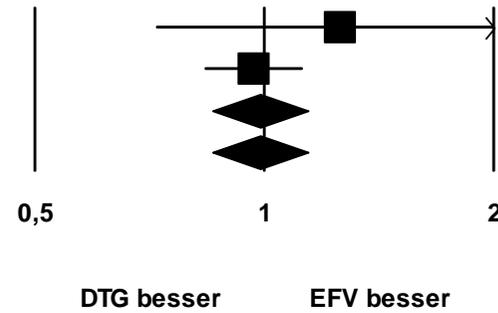
Weder für die Gruppe der Weißen noch für die Nicht-Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-212: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,550$; $p=0,458$	
Modell mit festen Effekten	1,11 [0,94-1,30] 0,211
Modell mit zufälligen Effekten	1,11 [0,94-1,30] 0,211
Ethnizität: Nicht-Weiße	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,199$; $p=0,656$	
Modell mit festen Effekten	0,83 [0,64-1,01] 0,152
Modell mit zufälligen Effekten	0,83 [0,64-1,01] 0,152

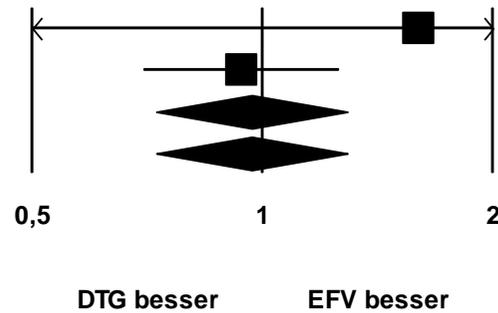
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	male	1,257	0,720	2,195	0,421
	SINGLE	male	0,969	0,834	1,125	0,676
Fixed			0,986	0,853	1,139	0,845
Random			0,986	0,853	1,139	0,845



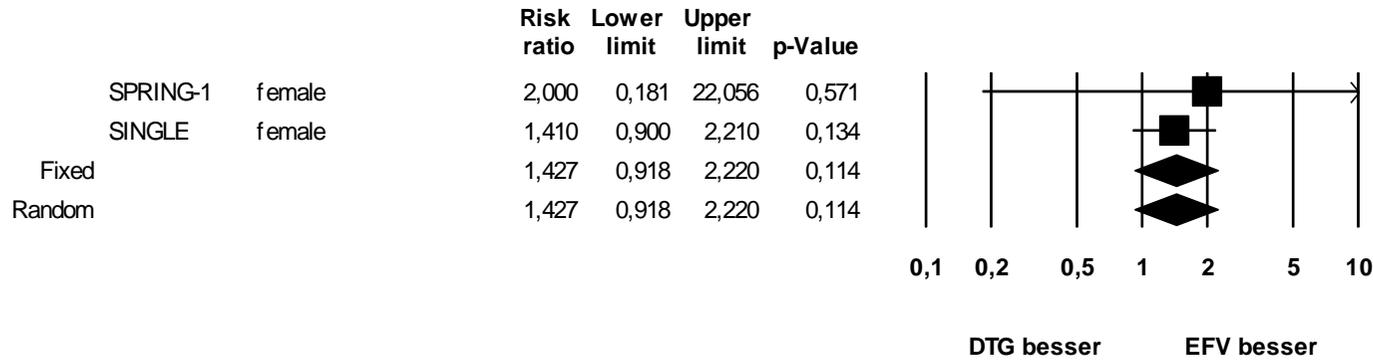
Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,784, p=0,376

			Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	male	1,600	0,475	5,384	0,448
	SINGLE	male	0,939	0,698	1,262	0,676
Fixed			0,967	0,726	1,289	0,821
Random			0,967	0,726	1,289	0,821

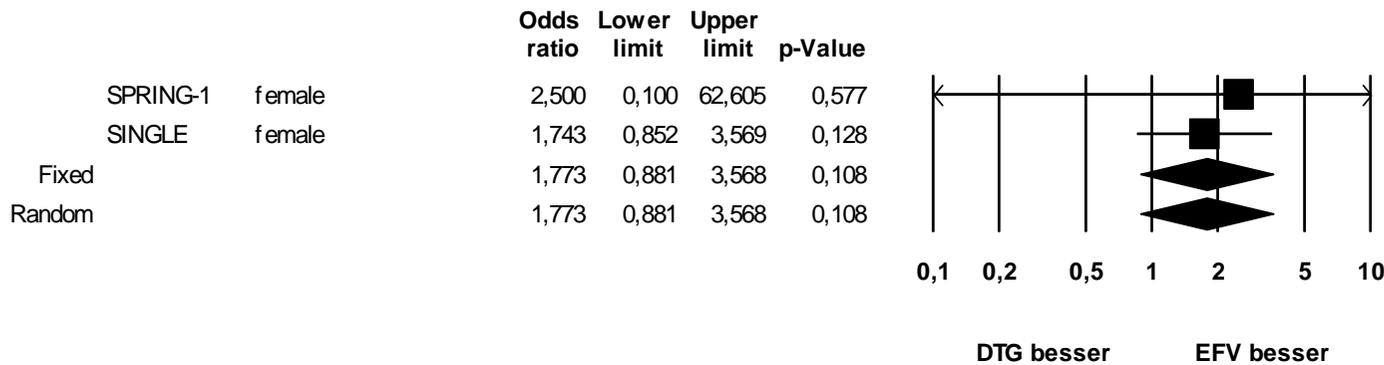


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,700, p=0,403

Abbildung 35: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Männer; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

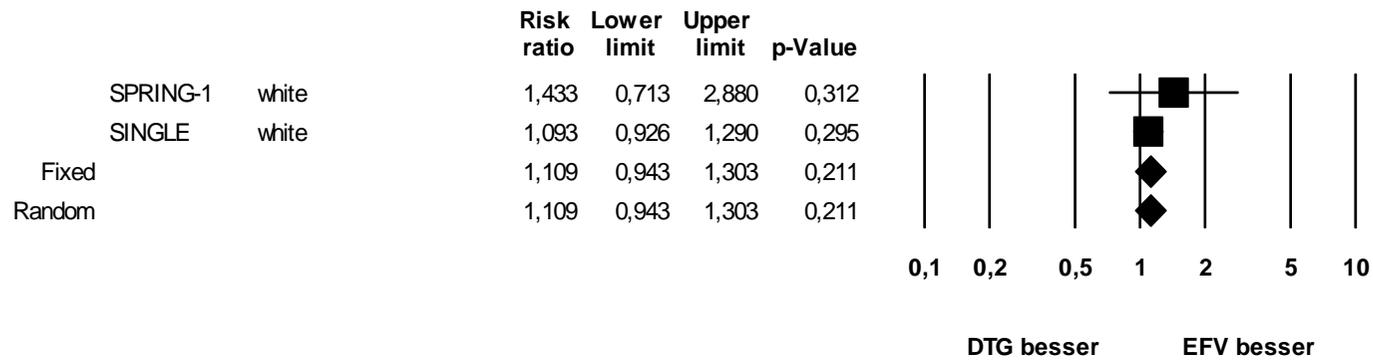


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,079, p=0,779

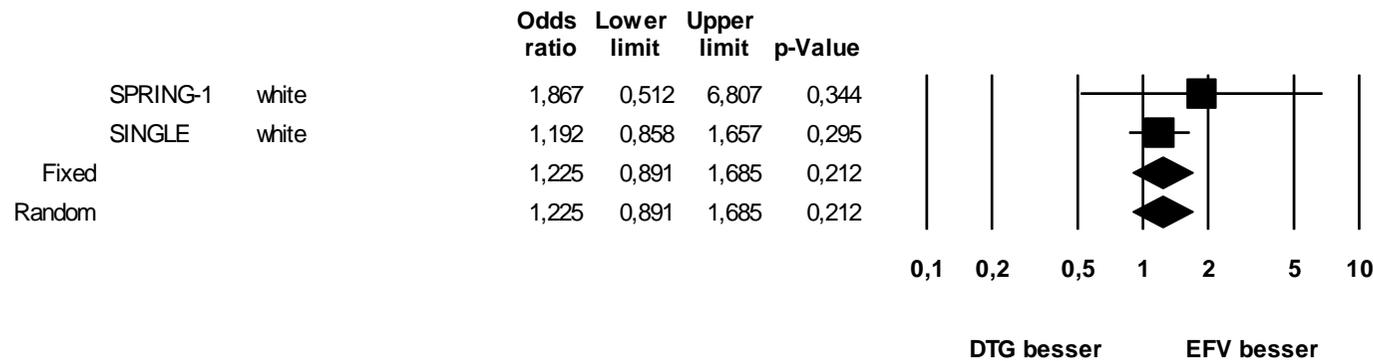


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,046, p=0,830

Abbildung 36: Meta-Analyse für „Gastrointestinale Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Frauen; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

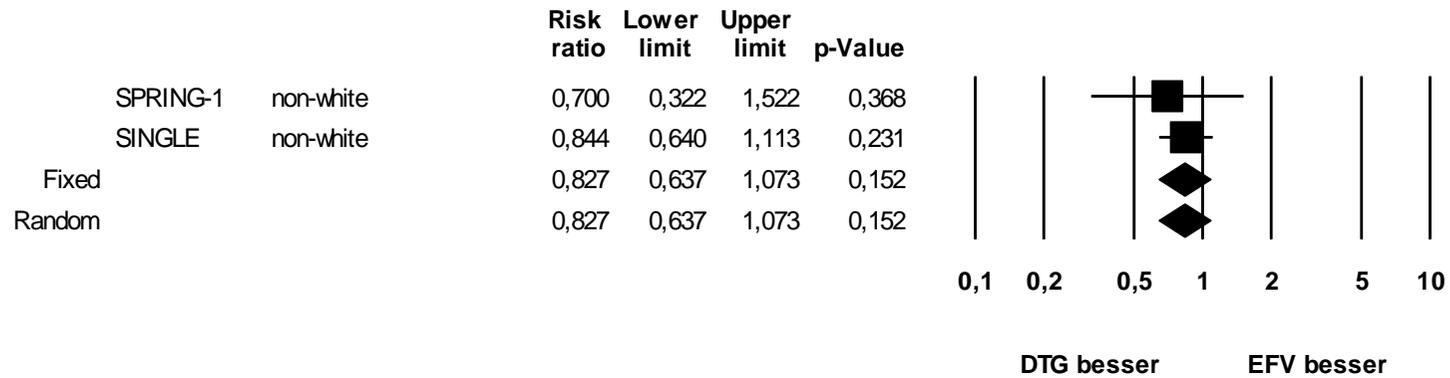


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,550, p=0,458

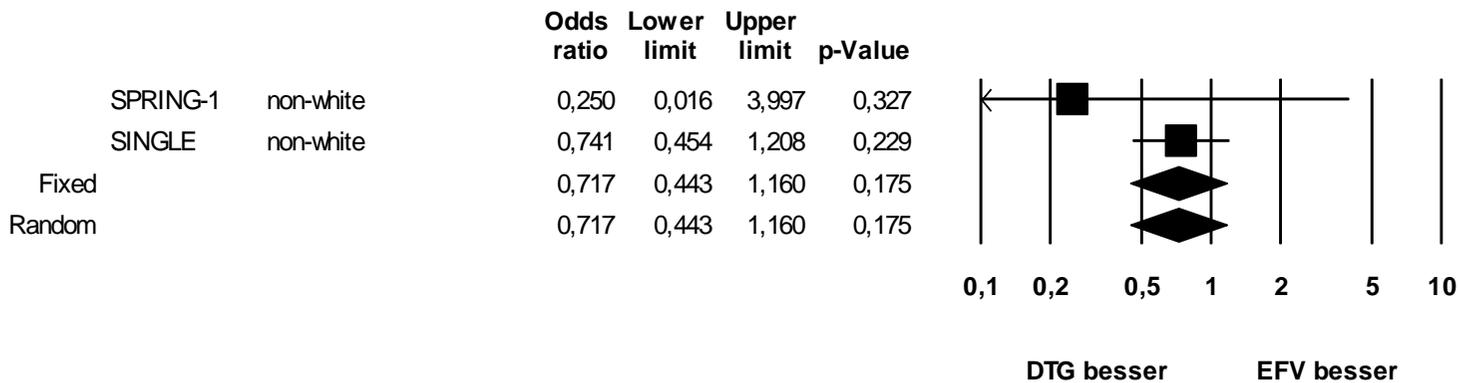


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,510, p=0,433

Abbildung 37: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,199, p=0,656



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,572, p=0,449

Abbildung 38: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.51 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-213: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	2 (1)	1 (0,5)	2,13 [0,19-23,30] 0,536	0,120
	≥ 36 Jahre	212	204	0 (0)	4 (2)	0,11 [0,01-1,97] 0,133	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

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 4-214: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	1 (0,3)	5 (1)	0,21 [0,02-1,75] 0,147	0,180
	weiblich	67	63	1 (1)	0 (0)	2,82 [0,12-68,06] 0,523	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

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 4-215: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	2 (1)	3 (1)	0,67 [0,11-3,97] 0,658	0,509
	Nicht-Weißer	130	133	0 (0)	2 (2)	0,20 [0,01-4,22] 0,304	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-216: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	5	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	2 (1)	3 (1)	0,69 [0,12-4,07] 0,678	0,484
	> 100.000	134	131	0 (0)	2 (2)	0,20 [0,01-4,03] 0,291	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

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 4-217: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	2 (1)	1 (0,5)	2,13 [0,19-23,30] 0,536	0,120
	≥ 36 Jahre	212	204	0 (0)	4 (2)	0,11 [0,01-1,97] 0,133	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 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 4-218: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	1 (0,3)	5 (1)	0,21 [0,02-1,75] 0,147	0,180
	weiblich	67	63	1 (1)	0 (0)	2,82 [0,12-68,06] 0,523	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

In SPRING-1 wurden keine Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 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 4-219: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	2 (1)	3 (1)	0,67 [0,11-3,97] 0,658	0,509
	Nicht-Weißer	130	133	0 (0)	2 (2)	0,20 [0,01-4,22] 0,304	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-220: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	5	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	2 (1)	3 (1)	0,69 [0,12-4,07] 0,678	0,484
	> 100.000	134	131	0 (0)	2 (2)	0,20 [0,01-4,03] 0,291	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

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 4-221: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	2 (13)	0,38 [0,02-7,05] 0,515	0,184
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	4 (12)	0,39 [0,02-6,63] 0,514	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	15 (7)	40 (19)	0,40 [0,23-0,70] 0,001	
	≥ 36 Jahre	212	204	6 (3)	30 (15)	0,19 [0,08-0,45] <0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,184$). Die Effekte liegen in beiden Studien und beiden Subgruppen zugunsten von DTG/ABC/3TC. Während der Effekt in SINGLE sowohl bei den < 36 Jährigen ($p=0,001$) als auch bei den ≥ 36 Jährigen ($p<0,001$) statistisch signifikant ist, sind die Effekte in SPRING-1 nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-222: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	6 (14)	0,23 [0,01-3,86] 0,308	0,803
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	17 (5)	59 (17)	0,30 [0,18-0,50] <0,001	
	weiblich	67	63	4 (6)	11 (17)	0,34 [0,11-1,02] 0,054	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-223: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	5 (12)	0,31 [0,02-5,20] 0,414	0,423
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	1 (14)	0,44 [0,02-9,11] 0,599	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	16 (6)	46 (16)	0,35 [0,20-0,60] <0,001	
	Nicht-Weißer	130	133	5 (4)	24 (18)	0,21 [0,08-0,54] 0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-224: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI]	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	p-Wert	
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	4 (10)	0,34 [0,02-5,93] 0,461	0,555
	> 100.000	5	11	0 (0)	2 (18)	0,40 [0,02-7,08] 0,532	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	16 (6)	49 (17)	0,34 [0,20-0,58] <0,001	
	> 100.000	134	131	5 (4)	21 (16)	0,23 [0,09-0,60] 0,003	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

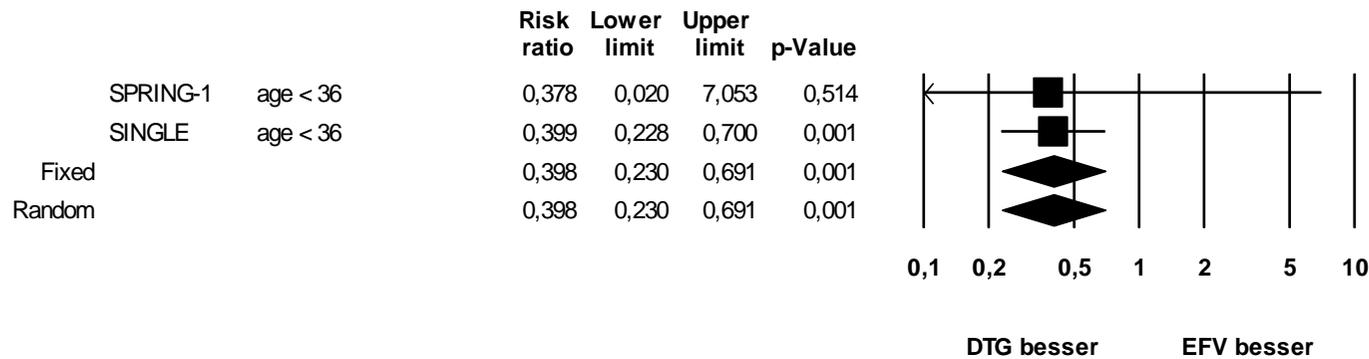
Meta-Analyse für Subgruppen nach Alter:

Sowohl für die unter 36-Jährigen als auch für die ≥ 36 -Jährigen ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (RR=0,40 bzw. RR=0,20) zugunsten von DTG/ABC/3TC (jeweils bei einem I^2 von 0%).

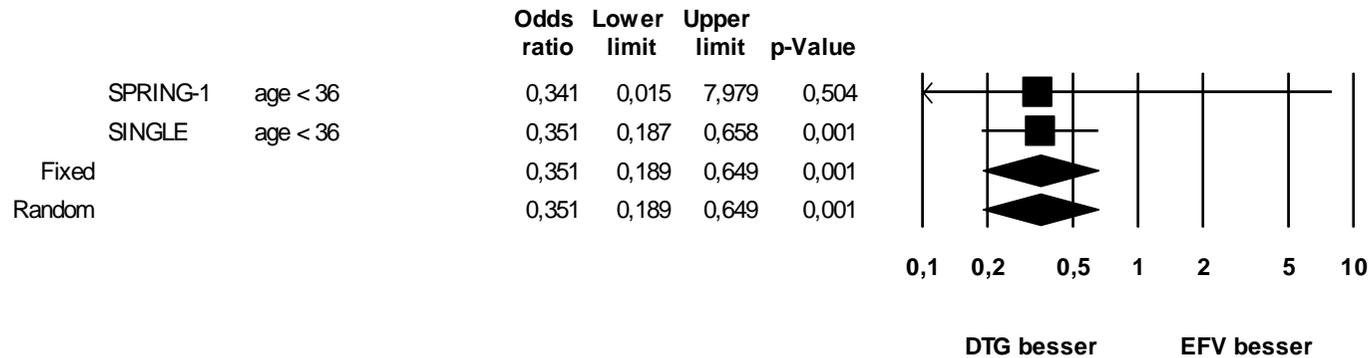
Tabelle 4-225: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,001$; $p=0,971$	
Modell mit festen Effekten	0,40 [0,23-0,69] 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,40 [0,23-0,69] 0,001
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,217$; $p=0,642$	
Modell mit festen Effekten	0,20 [0,09-0,46] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,20 [0,09-0,46] <0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

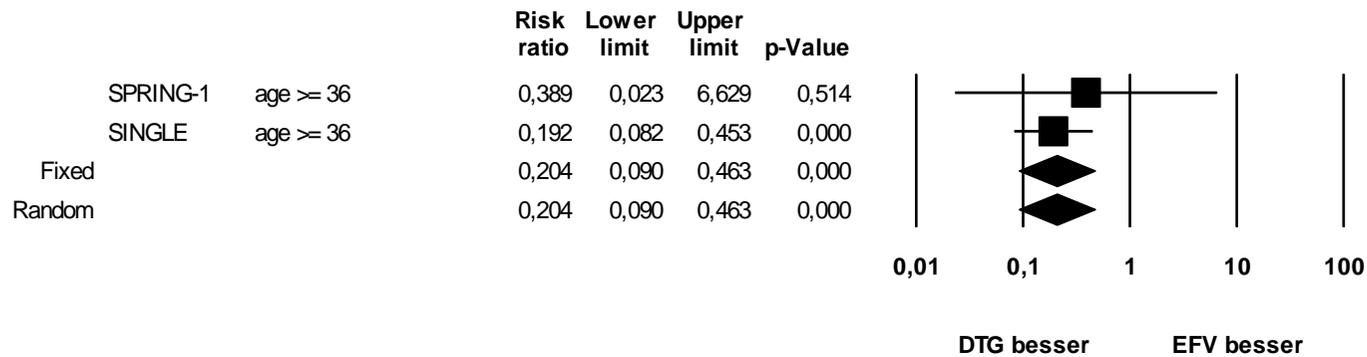


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,001, p=0,971

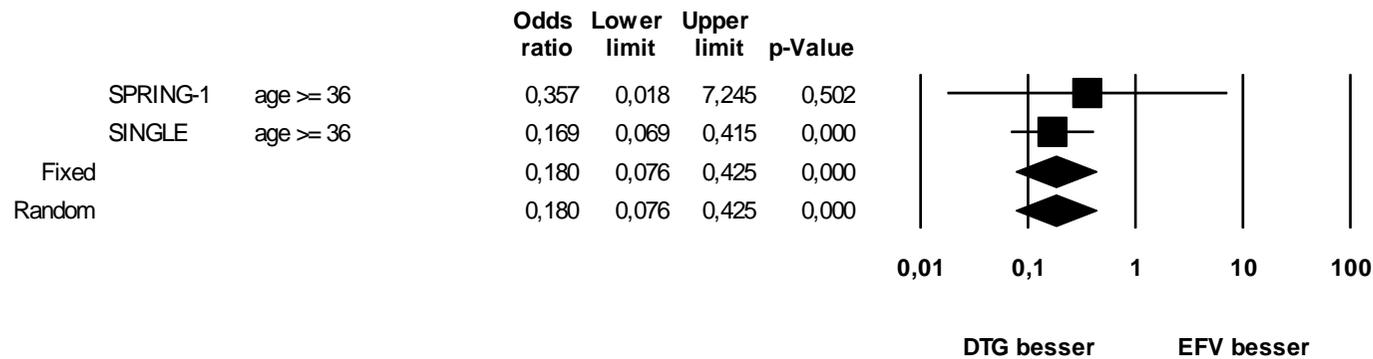


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,0002, p=0,986

Abbildung 39: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,217, p=0,642



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,217, p=0,641

Abbildung 40: Meta-Analyse für „Hautausschlag bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter \geq 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.54 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Hautausschlag bis Woche 96“ – RCT**Subgruppen: Alter**

Tabelle 4-226: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	2 (13)	0,38 [0,02-7,05] 0,515	0,561
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	6 (18)	0,27 [0,02-4,38] 0,357	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	17 (8)	41 (19)	0,44 [0,26-0,75] 0,003	
	≥ 36 Jahre	212	204	12 (6)	33 (16)	0,35 [0,19-0,66] 0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-227: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	8 (18)	0,18 [0,01-2,88] 0,223	0,845
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	24 (7)	63 (18)	0,39 [0,25-0,61] <0,001	
	weiblich	67	63	5 (7)	11 (17)	0,43 [0,16-1,16] 0,096	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-228: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktion-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiß	12	43	0 (0)	7 (16)	0,23 [0,01-3,69] 0,297	0,858
	Nicht-Weiß	5	7	0 (0)	1 (14)	0,44 [0,02-9,11] 0,599	
ING114467 (SINGLE)	Weiß	284	285	20 (7)	49 (17)	0,41 [0,25-0,67] <0,001	
	Nicht-Weiß	130	133	9 (7)	25 (19)	0,37 [0,18-0,76] 0,007	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-229: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	4 (10)	0,34 [0,02-5,93] 0,461	0,847
	> 100.000	5	11	0 (0)	4 (36)	0,22 [0,01-3,48] 0,284	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	20 (7)	51 (18)	0,40 [0,25-0,66] <0,001	
	> 100.000	134	131	9 (7)	23 (18)	0,38 [0,18-0,80] 0,010	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis 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 4-230: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	2 (13)	0,38 [0,02-7,05] 0,515	0,937
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	1 (3)	1,17 [0,05-26,49] 0,923	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	2 (1)	6 (3)	0,35 [0,07-1,74] 0,201	
	≥ 36 Jahre	212	204	3 (1)	9 (4)	0,32 [0,09-1,17] 0,085	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-231: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	3 (7)	0,43 [0,02-7,83] 0,568	0,465
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	5 (1)	12 (3)	0,43 [0,15-1,20] 0,107	
	weiblich	67	63	0 (0)	3 (5)	0,13 [0,01-2,55] 0,182	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-232: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	3 (7)	0,48 [0,03-8,77] 0,623	0,588
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	3 (1)	7 (2)	0,43 [0,11-1,65] 0,218	
	Nicht-Weißer	130	133	2 (2)	8 (6)	0,26 [0,06-1,18] 0,081	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-233: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	2 (5)	0,62 [0,03-12,01] 0,749	0,814
	> 100.000	5	11	0 (0)	1 (9)	0,67 [0,03-14,03] 0,794	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	3 (1)	8 (3)	0,39 [0,10-1,44] 0,156	
	> 100.000	134	131	2 (1)	7 (5)	0,28 [0,06-1,32] 0,108	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

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 4-234: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	3 (19)	0,27 [0,02-4,67] 0,368	0,997
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	2 (6)	0,70 [0,04-13,43] 0,813	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	3 (1)	7 (3)	0,46 [0,12-1,74] 0,251	
	≥ 36 Jahre	212	204	4 (2)	10 (5)	0,38 [0,12-1,21] 0,102	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-235: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	4 (9)	0,33 [0,02-5,84] 0,452	0,620
	weiblich	3	6	0 (0)	1 (17)	0,58 [0,03-11,21] 0,721	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	7 (2)	14 (4)	0,51 [0,21-1,26] 0,144	
	weiblich	67	63	0 (0)	3 (5)	0,13 [0,01-2,55] 0,182	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-236: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC C 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC C 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	5 (12)	0,31 [0,02-5,20] 0,414	0,452
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	5 (2)	9 (3)	0,56 [0,19-1,64] 0,289	
	Nicht-Weißer	130	133	2 (2)	8 (6)	0,26 [0,06-1,18] 0,081	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-237: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	4 (10)	0,34 [0,02-5,93] 0,461	0,473
	> 100.000	5	11	0 (0)	1 (9)	0,67 [0,03-14,03] 0,794	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	5 (2)	8 (3)	0,64 [0,21-1,94] 0,433	
	> 100.000	134	131	2 (1)	1 (1)	1,96 [0,18-21,30] 0,582	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmofifikation 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 4-238: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	1 (0,5)	1 (0,5)	1,06 [0,07-16,90] 0,965	0,720
	≥ 36 Jahre	212	204	4 (2)	2 (1)	1,92 [0,36-10,39] 0,447	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-239: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	4 (1)	2 (1)	2,05 [0,38-11,13] 0,405	0,636
	weiblich	67	63	1 (1)	1 (2)	0,94 [0,06-14,71] 0,965	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-240: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	2 (1)	1 (0,4)	2,01[0,18-22,01] 0,569	0,860
	Nicht-Weißer	130	133	3 (2)	2 (2)	1,53 [0,26-9,03] 0,636	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-241: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	5	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	4 (1)	2 (1)	2,06 [0,38-11,14] 0,403	0,652
	> 100.000	134	131	1 (1)	1 (1)	0,98 [0,06-15,47] 0,987	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmofifikation 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 4-242: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	1 (0,5)	1 (0,5)	1,06 [0,07-16,90] 0,965	0,938
	≥ 36 Jahre	212	204	5 (2)	4 (2)	1,20 [0,33-4,42] 0,781	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-243: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	5 (1)	3 (1)	1,71 [0,41-7,10] 0,460	0,361
	weiblich	67	63	1 (1)	2 (3)	0,47 [0,04-5,06] 0,534	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-244: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	3 (1)	2 (1)	1,51 [0,25-8,94] 0,653	0,751
	Nicht-Weißer	130	133	3 (2)	3 (2)	1,02 [0,21-4,98] 0,977	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-245: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	5	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	5 (2)	4 (1)	1,29 [0,35-4,74] 0,706	0,860
	> 100.000	134	131	1 (1)	1 (1)	0,98 [0,06-15,47] 0,987	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

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 4-246: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	4 (2)	3 (1)	1,42 [0,32-6,26] 0,644	0,706
	≥ 36 Jahre	212	204	4 (2)	4 (2)	0,96 [0,24-3,80] 0,956	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-247: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	6 (2)	5 (1)	1,23 [0,38-4,00] 0,729	0,815
	weiblich	67	63	2 (3)	2 (3)	0,94 [0,14-6,48] 0,950	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-248: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	7 (2)	5 (2)	1,40 [0,45-4,37] 0,557	0,454
	Nicht-Weißer	130	133	1 (1)	2 (2)	0,51 [0,05-5,57] 0,582	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-249: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	5	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	6 (2)	6 (2)	1,03 [0,34-3,15] 0,961	0,633
	> 100.000	134	131	2 (1)	1 (1)	1,96 [0,18-21,30] 0,582	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

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 4-250: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	2 (1)	5 (2)	0,43 [0,08-2,17] 0,304	0,739
	≥ 36 Jahre	212	204	2 (1)	3 (1)	0,64 [0,11-3,80] 0,625	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-251: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	3 (1)	6 (2)	0,51 [0,13-2,03] 0,342	0,950
	weiblich	67	63	1 (1)	2 (3)	0,47 [0,04-5,06] 0,534	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-252: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	3 (1)	6 (2)	0,50 [0,13-1,99] 0,326	0,989
	Nicht-Weißer	130	133	1 (1)	2 (2)	0,51 [0,05-5,57] 0,582	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-253: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	0 (0)	n.d.	-
	> 100.000	5	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	3 (1)	7 (2)	0,44 [0,12-1,69] 0,232	0,611
	> 100.000	134	131	1 (1)	1 (1)	0,98 [0,06-15,47] 0,987	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis 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 4-254: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	2 (25)	9 (56)	0,44 [0,12-1,59] 0,213	0,686
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	11 (32)	0,15 [0,01-2,36] 0,179	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	51 (25)	107 (50)	0,51 [0,39-0,67] <0,001	
	≥ 36 Jahre	212	204	60 (28)	105 (51)	0,55 [0,43-0,71] <0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-255: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	1 (7)	17 (39)	0,18 [0,03-1,27] 0,086	<0,001
	weiblich	3	6	1 (33)	3 (50)	0,67 [0,11-3,99] 0,657	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	84 (24)	190 (53)	0,45 [0,37-0,56] <0,001	
	weiblich	67	63	27 (40)	22 (35)	1,15 [0,74-1,80] 0,529	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p < 0,001$). Die Effekte sind für Männer in beiden Studien zugunsten von DTG/ABC/3TC, in SINGLE ist der Effekt zudem statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bei den Frauen sind die Effekte nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-256: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	1 (8)	19 (44)	0,19 [0,03-1,27] 0,086	0,618
	Nicht-Weißer	5	7	1 (20)	1 (14)	1,40[0,11-17,45] 0,794	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	75 (26)	145 (51)	0,52 [0,41-0,65] <0,001	
	Nicht-Weißer	130	133	36 (28)	66 (50)	0,56 [0,40-0,77] <0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-257: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	2 (17)	17 (44)	0,38 [0,10-1,42] 0,152	0,107
	> 100.000	5	11	0 (0)	3 (27)	0,29 [0,02-4,68] 0,380	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	76 (27)	153 (53)	0,51 [0,41-0,64] <0,001	
	> 100.000	134	131	5 (4)	21 (16)	0,23 [0,09-0,60] 0,003	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,107$). Die Effekte liegen in beiden Studien und beiden Subgruppen zugunsten von DTG/ABC/3TC. Während die Effekte in SINGLE in beiden Subgruppen statistisch signifikant sind ($p<0,001$ bzw. $0,003$), sind die Effekte in SPRING-1 nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht und Baseline Viruslast:

Für die Gruppe der männlichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (RR=0,45) zugunsten DTG/ABC/3TC (bei einem I^2 von 0%). Für die Frauen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) kein statistisch signifikanter Effekt.

Tabelle 4-258: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,825$; $p=0,364$	
Modell mit festen Effekten	0,45 [0,36-0,55] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,45 [0,36-0,55] <0,001
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,340$; $p=0,560$	
Modell mit festen Effekten	1,12 [0,73-1,72] 0,614
Modell mit zufälligen Effekten	1,12 [0,73-1,72] 0,614

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

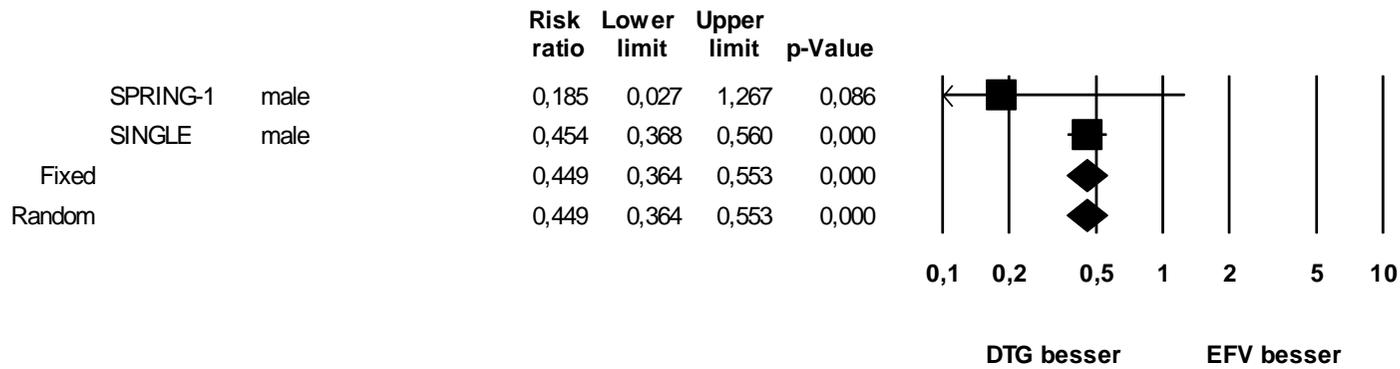
Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (RR=0,51) zugunsten von DTG/ABC/3TC vor. Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt (RR=0,24) vor (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-259: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Baseline Viruslast

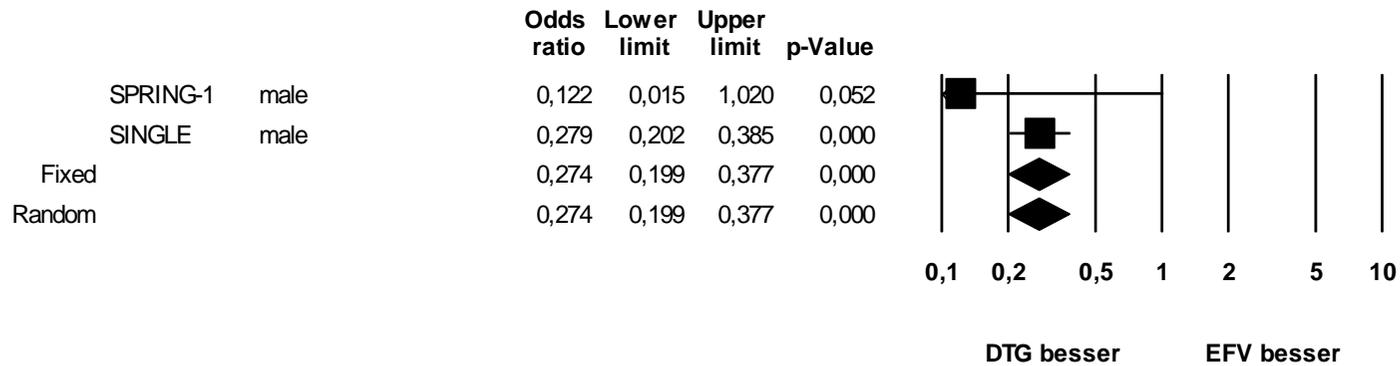
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,182$; $p=0,670$	
Modell mit festen Effekten	0,51 [0,41-0,63] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,51 [0,41-0,63] <0,001

Baseline Viruslast > 100.000	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,019$; $p=0,892$	
Modell mit festen Effekten	0,24 [0,10-0,58] 0,002
Modell mit zufälligen Effekten	0,24 [0,10-0,58] 0,002

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

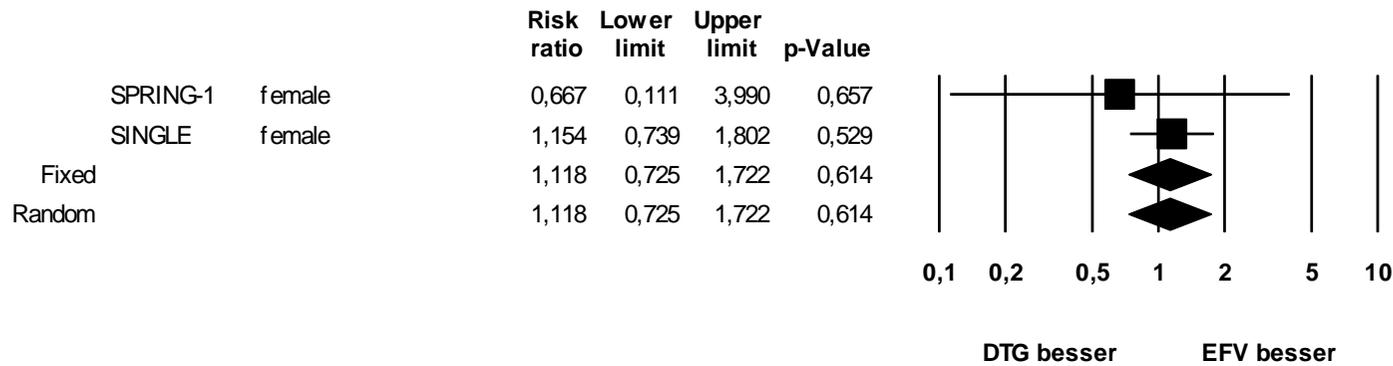


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,825, p=0,364

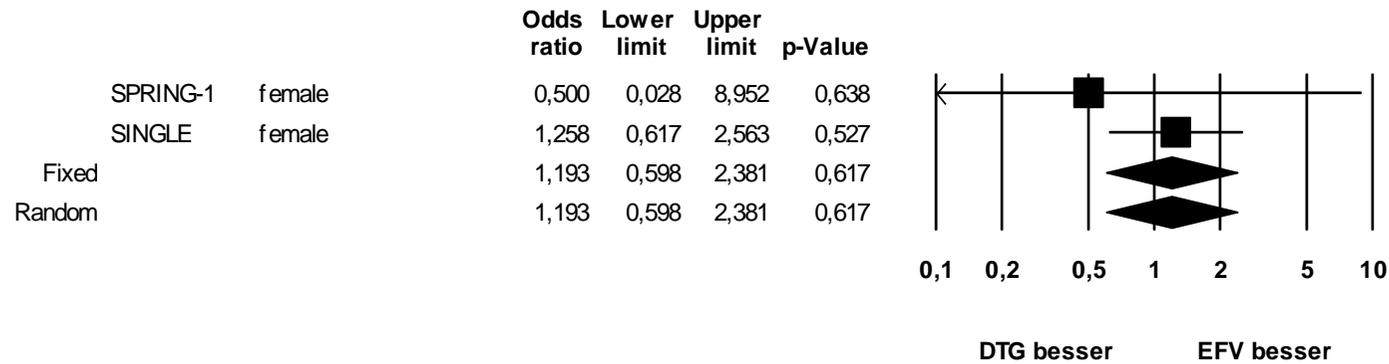


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,569, p=0,451

Abbildung 41: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

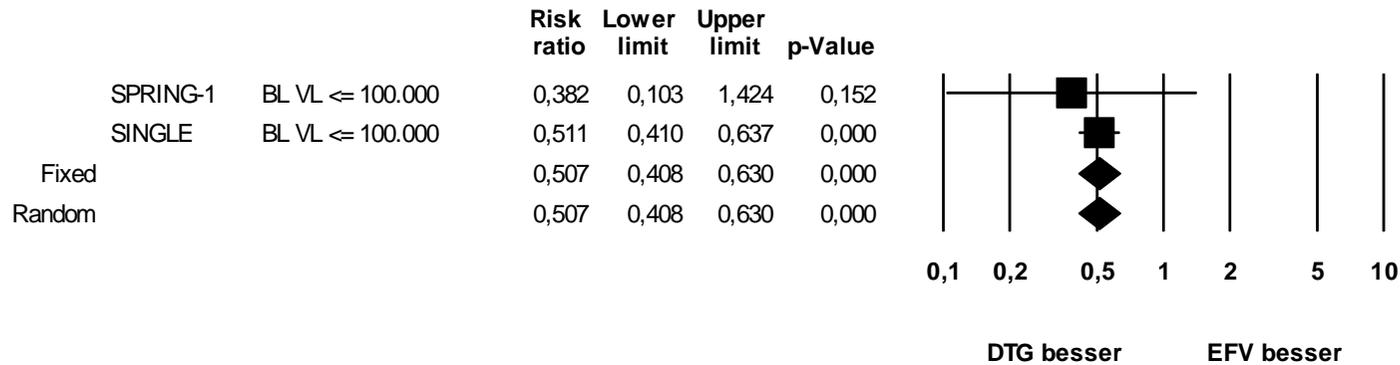


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,340, p=0,560

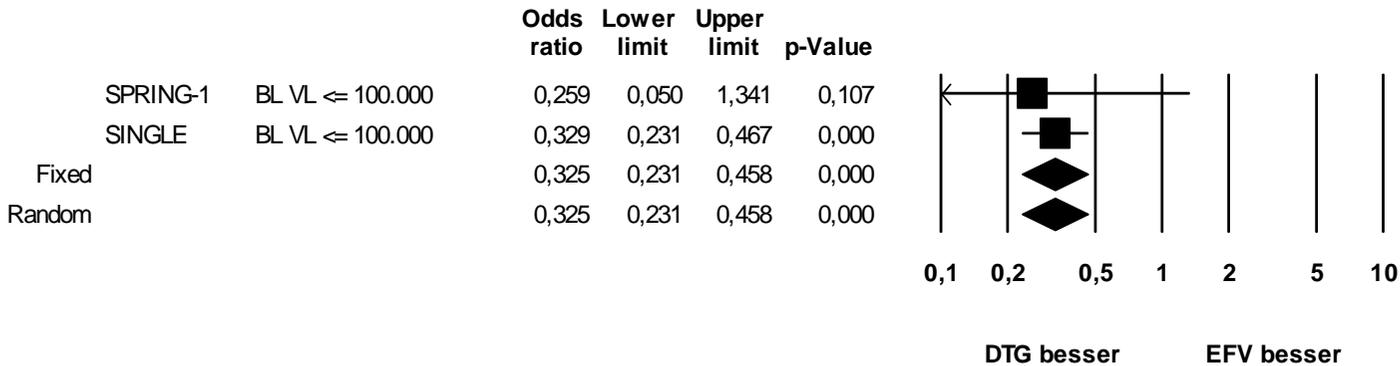


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,370, p=0,543

Abbildung 42: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

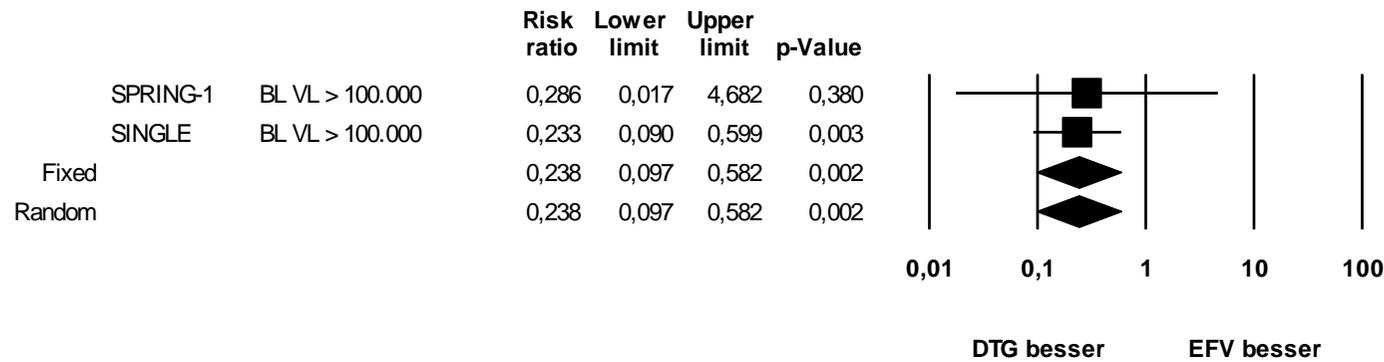


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,182, p=0,670

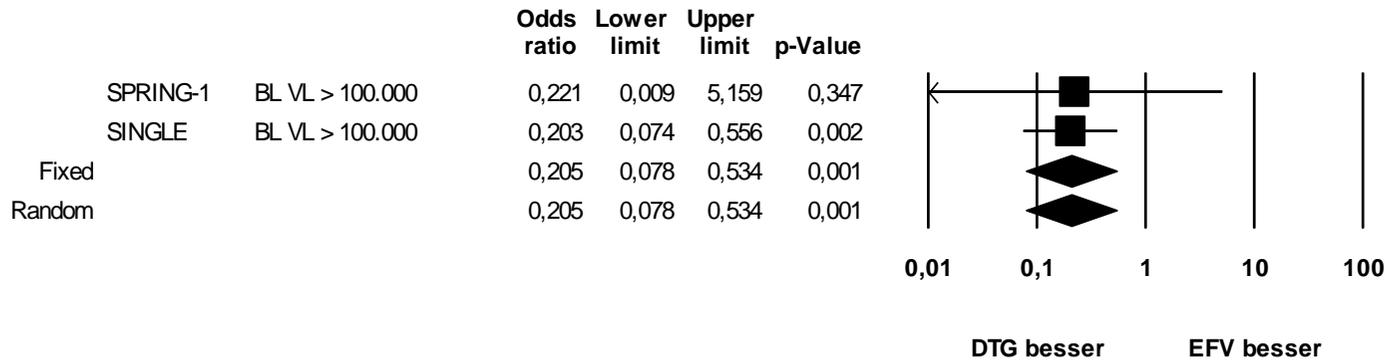


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,078, p=0,781

Abbildung 43: Meta-Analyse für „ZNS Störungen 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,019, p=0,892



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,002, p=0,960

Abbildung 44: Meta-Analyse für „ZNS Störungen 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.62 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ZNS Störungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-260: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	2 (25)	9 (56)	0,44 [0,12-1,59] 0,213	0,632
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	12 (35)	0,14 [0,01-2,16] 0,159	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	57 (28)	117 (54)	0,52 [0,40-0,67] <0,001	
	≥ 36 Jahre	212	204	64 (30)	108 (53)	0,57 [0,45-0,73] <0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmofifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-261: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	1 (7)	18 (41)	0,17 [0,03-1,19] 0,075	0,002
	weiblich	3	6	1 (33)	3 (50)	0,67 [0,11-3,99] 0,657	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	94 (27)	202 (57)	0,48 [0,39-0,58] <0,001	
	weiblich	67	63	27 (40)	23 (37)	1,10 [0,71-1,71] 0,658	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,002$). In SPRING-1 sind die Effekte in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant. In SINGLE ist der Effekt bei den männlichen Patienten statistisch signifikant zugunsten von DTG/ABC/3TC, 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 4-262: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	1 (8)	20 (47)	0,18 [0,03-1,20] 0,077	0,363
	Nicht-Weißer	5	7	1 (20)	1 (14)	1,40[0,11-17,45] 0,794	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	79 (28)	155 (54)	0,51 [0,41-0,63] <0,001	
	Nicht-Weißer	130	133	42 (32)	69 (52)	0,62 [0,46-0,84] 0,002	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-263: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	2 (17)	18 (46)	0,36 [0,10-1,34] 0,128	0,789
	> 100.000	5	11	0 (0)	3 (27)	0,29 [0,02-4,68] 0,380	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	84 (30)	161 (56)	0,54 [0,44-0,66] <0,001	
	> 100.000	134	131	37 (28)	64 (49)	0,57 [0,41-0,78] <0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

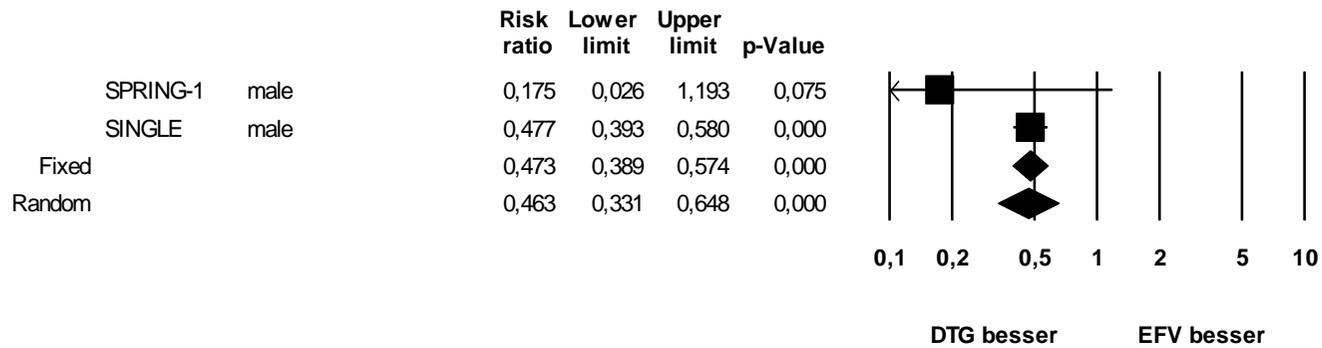
Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Für die Gruppe der männlichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (RR=0,46) zugunsten DTG/ABC/3TC (bei geringer Heterogenität). Für die Frauen zeigt sich (bei einem I^2 von 0%) kein statistisch signifikanter Effekt.

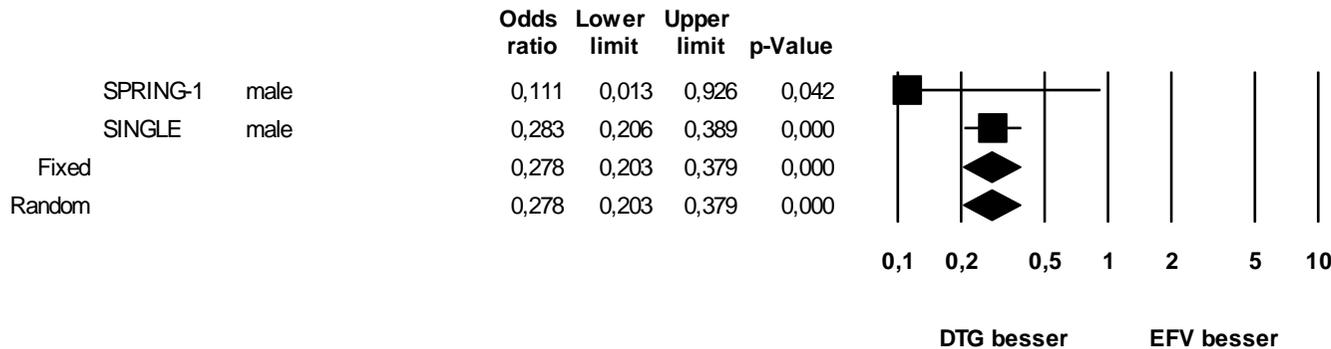
Tabelle 4-264: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2=4,0\%$; $Q=1,042$; $p=0,307$	
Modell mit festen Effekten	0,47 [0,39-0,57] <0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,46 [0,33-0,65] <0,001
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,288$; $p=0,592$	
Modell mit festen Effekten	1,07 [0,70-1,64] 0,745
Modell mit zufälligen Effekten	1,07 [0,70-1,64] 0,745

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall



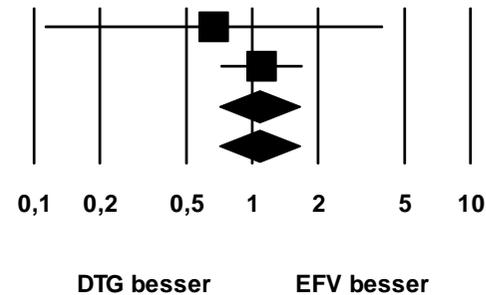
Heterogenität: I Quadrat = 4%, Q=1,042, p=0,307



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,732, p=0,392

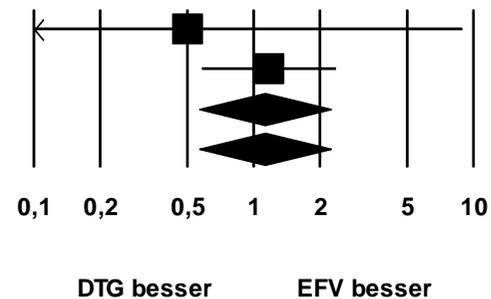
Abbildung 45: Meta-Analyse für „ZNS Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: männliche Patienten; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	female	0,667	0,111	3,990	0,657
	SINGLE	female	1,104	0,713	1,709	0,658
Fixed			1,073	0,702	1,640	0,745
Random			1,073	0,702	1,640	0,745



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,288, p=0,592

			Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	female	0,500	0,028	8,952	0,638
	SINGLE	female	1,174	0,578	2,383	0,657
Fixed			1,118	0,562	2,224	0,750
Random			1,118	0,562	2,224	0,750



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,317, p=0,573

Abbildung 46: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.63 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-265: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	3 (38)	4 (25)	1,50 [0,44-5,15] 0,519	0,063
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	10 (29)	0,17 [0,01-2,60] 0,201	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	67 (33)	81 (38)	0,88 [0,68-1,14] 0,338	
	≥ 36 Jahre	212	204	58 (27)	87 (43)	0,64 [0,49-0,84] 0,001	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,063$). In SPRING-1 werden keine statistisch signifikanten Effekte in beiden Subgruppen beobachtet. In SINGLE ist der Effekt bei den ≥ 36 -Jährigen statistisch signifikant zugunsten von DTG/ABC/3TC, 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 4-266: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	3 (21)	13 (30)	0,73 [0,24-2,18] 0,568	0,172
	weiblich	3	6	0 (0)	1 (17)	0,58 [0,03-11,21] 0,721	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	107 (31)	153 (31)	0,72 [0,59-0,87] 0,001	
	weiblich	67	63	18 (27)	15 (24)	1,13 [0,62-2,04] 0,690	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,172$). In SPRING-1 werden keine statistisch signifikanten Effekte in beiden Subgruppen beobachtet. In SINGLE ist der Effekt bei den männlichen Patienten statistisch signifikant zugunsten von DTG/ABC/3TC, 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 4-267: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	2 (17)	12 (28)	0,60 [0,15-2,31] 0,455	0,904
	Nicht-Weißer	5	7	1 (20)	2 (29)	0,70 [0,09-5,76] 0,740	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	89 (31)	119 (42)	0,75 [0,60-0,94] 0,011	
	Nicht-Weißer	130	133	36 (28)	48 (36)	0,77 [0,54-1,10] 0,147	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-268: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	2 (17)	14 (36)	0,46 [0,12-1,76] 0,259	0,666
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00 [0,29-126,3] 0,249	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	91 (33)	119 (41)	0,79 [0,63-0,98] 0,031	
	> 100.000	134	131	34 (25)	49 (37)	0,68 [0,47-0,98] 0,037	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis 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 (RR=0,63) zugunsten von DTG/ABC/3TC 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 4-269: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter < 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,687$; $p=0,407$	
Modell mit festen Effekten	0,90 [0,70-1,16] 0,421
Modell mit zufälligen Effekten	0,90 [0,70-1,16] 0,421
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,915$; $p=0,339$	
Modell mit festen Effekten	0,63 [0,48-0,83] 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,63 [0,48-0,83] 0,001

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

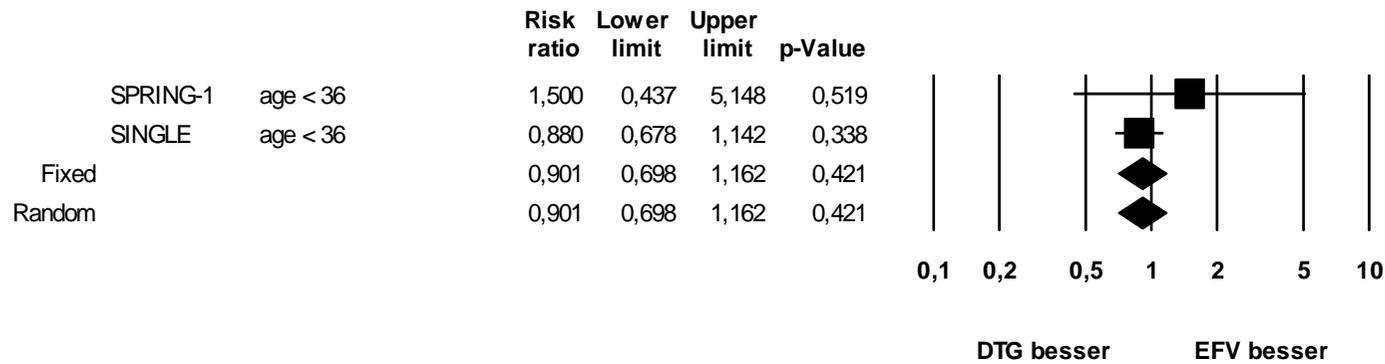
Für die Gruppe der männlichen Patienten liegt in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (RR=0,72) zugunsten von DTG vor (bei einem I^2 von 0%). Für die Frauen liegt kein statistisch signifikanter Effekt in der Meta-Analyse vor.

Tabelle 4-270: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

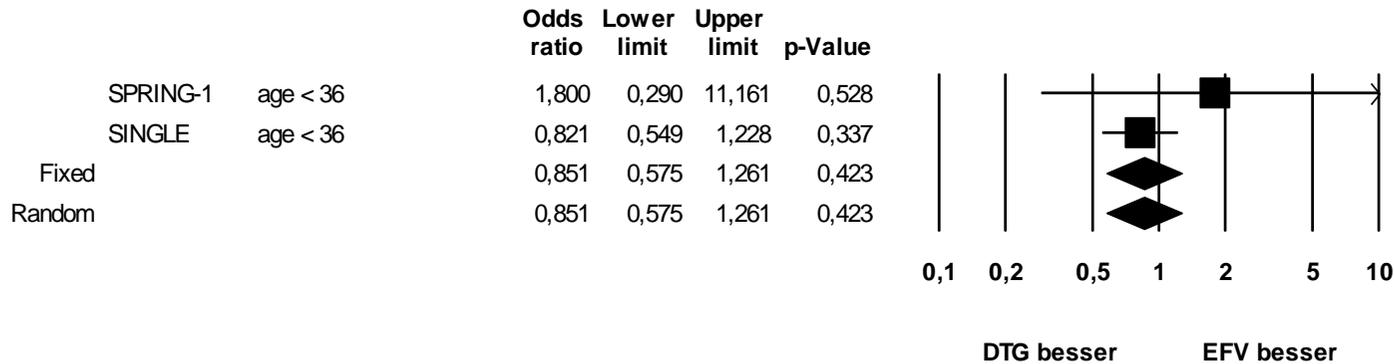
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,0003$; $p=0,985$	
Modell mit festen Effekten	0,72 [0,59-0,87] 0,001
Modell mit zufälligen Effekten	0,72 [0,59-0,87] 0,001
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,184$; $p=0,668$	

Modell mit festen Effekten	1,10 [0,62-1,97] 0,748
Modell mit zufälligen Effekten	1,10 [0,62-1,97] 0,748

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

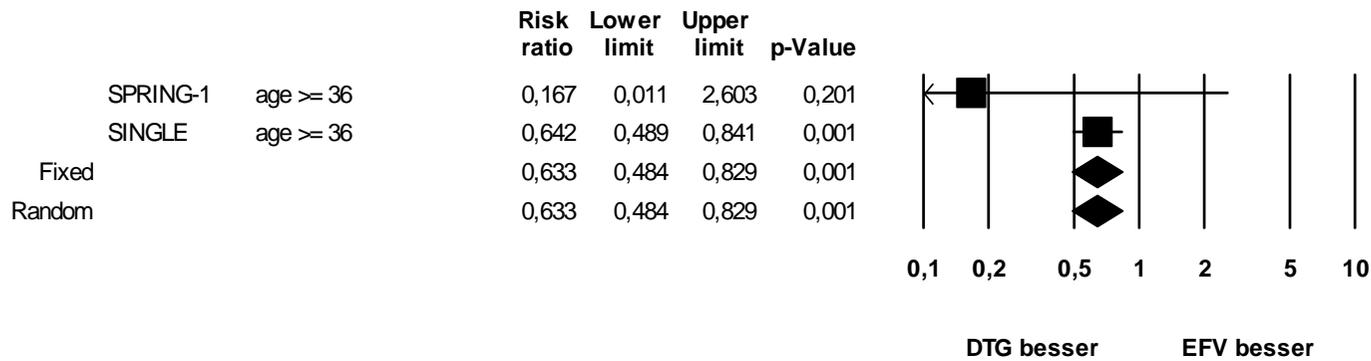


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,687, p=0,407

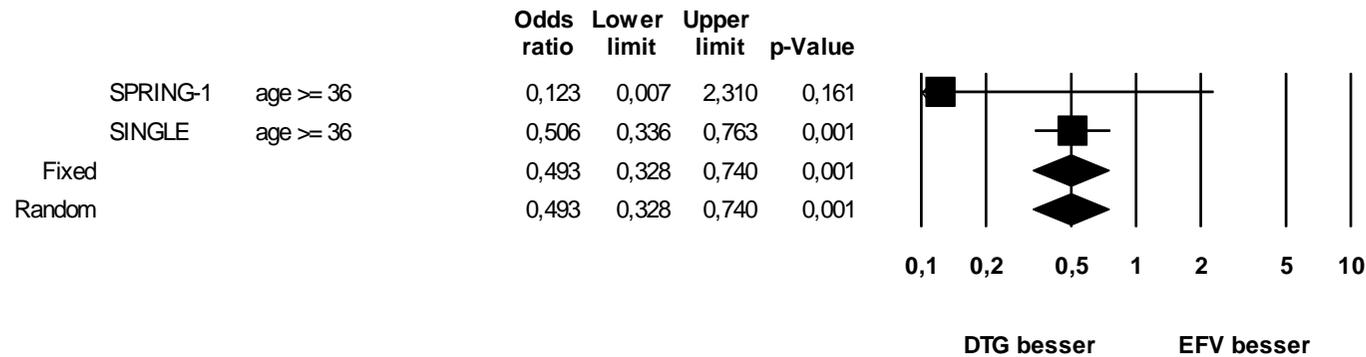


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,678, p=0,410

Abbildung 47: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

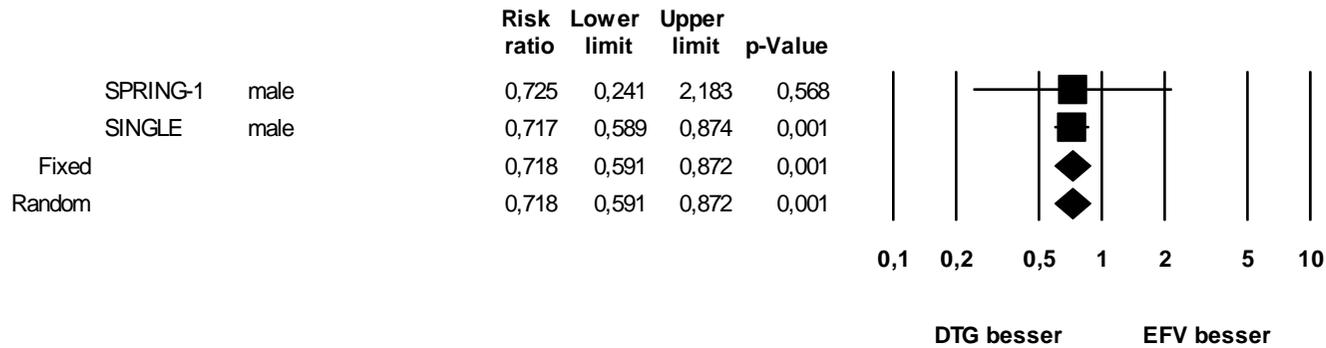


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,915, p=0,339

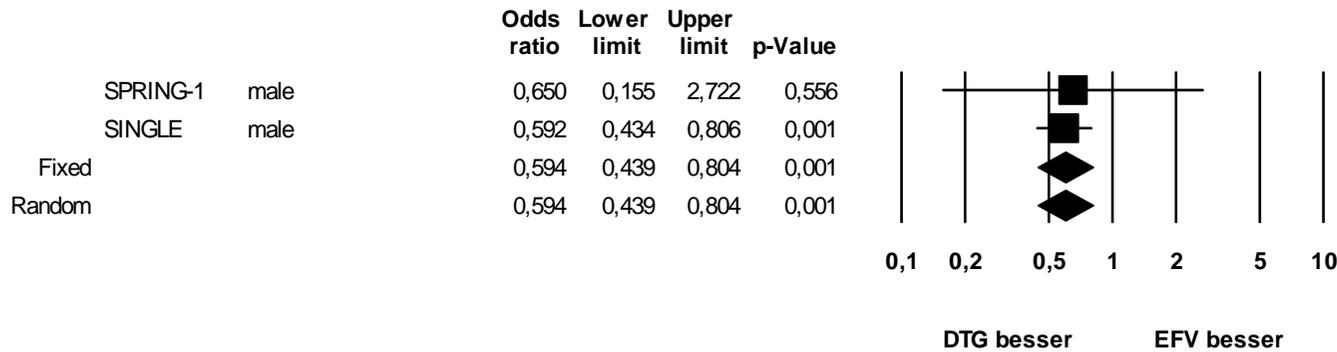


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,879, p=0,349

Abbildung 48: Meta-Analyse für „Psychiatrische Störungen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter \geq 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

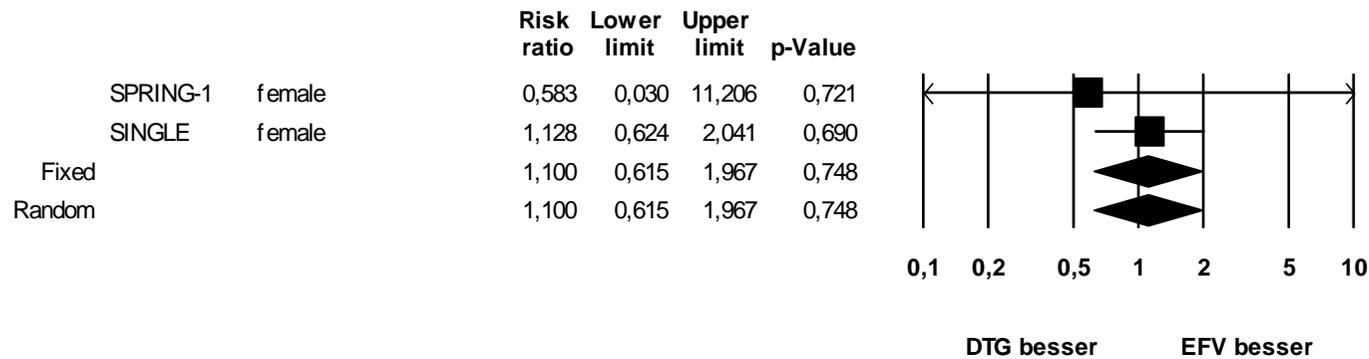


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,0003, p=0,985

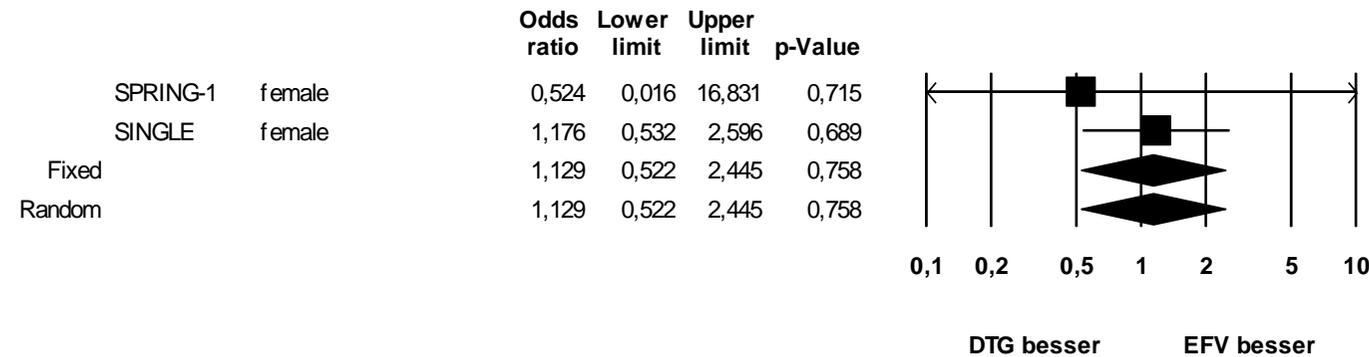


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,016, p=0,899

Abbildung 49: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,184, p=0,668



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,198, p=0,656

Abbildung 50: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.64 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Psychiatrische Störungen bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-271: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	3 (38)	7 (44)	0,86 [0,30-2,46] 0,774	0,406
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	12 (35)	0,14 [0,01-2,16] 0,159	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	76 (38)	87 (40)	0,93 [0,73-1,18] 0,553	
	≥ 36 Jahre	212	204	68 (32)	91 (45)	0,72 [0,56-0,92] 0,009	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-272: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	3 (21)	17 (39)	0,55 [0,19-1,62] 0,280	0,404
	weiblich	3	6	0 (0)	2 (33)	0,35 [0,02-5,62] 0,459	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	125 (36)	161 (45)	0,80 [0,66-0,95] 0,014	
	weiblich	67	63	19 (28)	17 (27)	1,05 [0,60-1,83] 0,861	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-273: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	2 (17)	16 (37)	0,45 [0,12-1,68] 0,234	0,633
	Nicht-Weißer	5	7	1 (20)	3 (43)	0,47 [0,07-3,28] 0,444	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	105 (37)	125 (44)	0,84 [0,69-1,03] 0,095	
	Nicht-Weißer	130	133	39 (30)	52 (39)	0,77 [0,55-1,08] 0,124	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmofifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-274: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	2 (17)	18 (46)	0,36 [0,10-1,34] 0,128	0,811
	> 100.000	5	11	1 (20)	1 (9)	2,20 [0,17-28,52] 0,546	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	104 (37)	127 (44)	0,84 [0,69-1,03] 0,093	
	> 100.000	134	131	40 (30)	51 (39)	0,77 [0,55-1,07] 0,122	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.65 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-275: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	6 (38)	0,33 [0,05-2,32] 0,267	0,458
	≥ 36 Jahre	9	34	2 (22)	4 (12)	1,89 [0,41-8,72] 0,415	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	36 (18)	40 (19)	0,96 [0,64-1,44] 0,836	
	≥ 36 Jahre	212	204	48 (23)	42 (21)	1,10 [0,76-1,59] 0,612	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-276: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI]	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	p-Wert DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	2 (14)	8 (18)	0,79 [0,19-3,28] 0,741	0,097
	weiblich	3	6	1 (33)	2 (33)	1,00 [0,14-7,10] 1,000	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	65 (19)	72 (20)	0,93 [0,69-1,25] 0,618	
	weiblich	67	63	19 (28)	10 (16)	1,79 [0,90-3,54] 0,096	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,097$). Die beobachteten Effekte sind in beiden Studien weder für Männer noch für Frauen statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für beide Subgruppen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienergebnisse aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-277: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	2 (17)	9 (21)	0,80 [0,20-3,20] 0,748	0,825
	Nicht-Weißer	5	7	1 (20)	1 (14)	1,40 [0,11-17,45] 0,794	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	59 (21)	58 (20)	1,02 [0,74-1,41] 0,901	
	Nicht-Weißer	130	133	25 (19)	24 (18)	1,07 [0,64-1,77] 0,805	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-278: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	2 (17)	9 (23)	0,72 [0,18-2,90] 0,646	0,620
	> 100.000	5	11	1 (20)	1 (9)	2,20 [0,17-28,52] 0,546	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	58 (21)	54 (19)	1,10 [0,79-1,54] 0,557	
	> 100.000	134	131	26 (19)	28 (21)	0,91 [0,56-1,46] 0,691	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

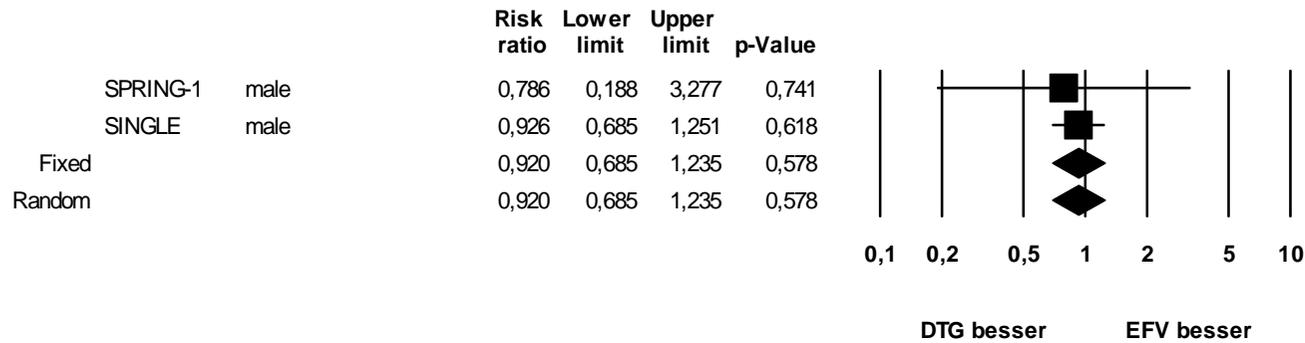
Meta-Analyse für Subgruppen nach Geschlecht:

Weder für die männlichen noch für die weiblichen Patienten ergibt sich durch die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

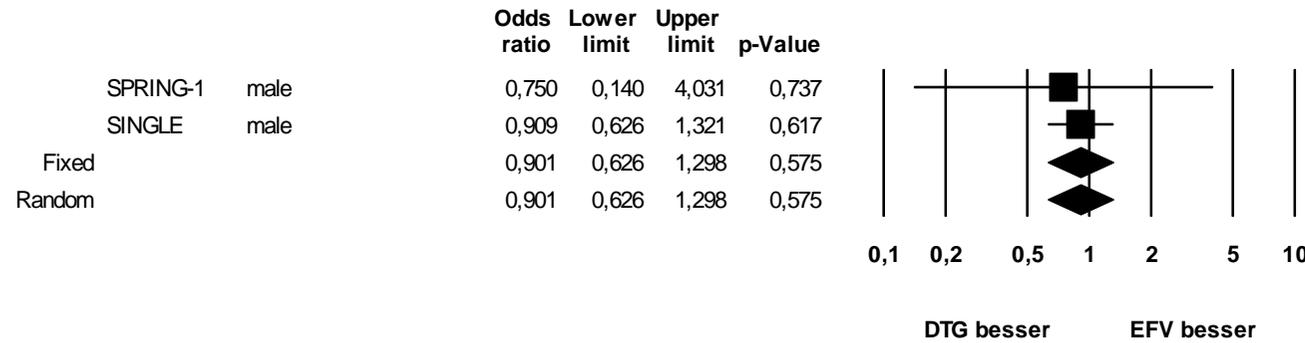
Tabelle 4-279: Meta-Analyse für „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Geschlecht

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Geschlecht: männlich	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,049$; $p=0,825$	
Modell mit festen Effekten	0,92 [0,69-1,24] 0,578
Modell mit zufälligen Effekten	0,92 [0,69-1,24] 0,578
Geschlecht: weiblich	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,300$; $p=0,584$	
Modell mit festen Effekten	1,68 [0,88-3,20] 0,116
Modell mit zufälligen Effekten	1,68 [0,88-3,20] 0,116

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

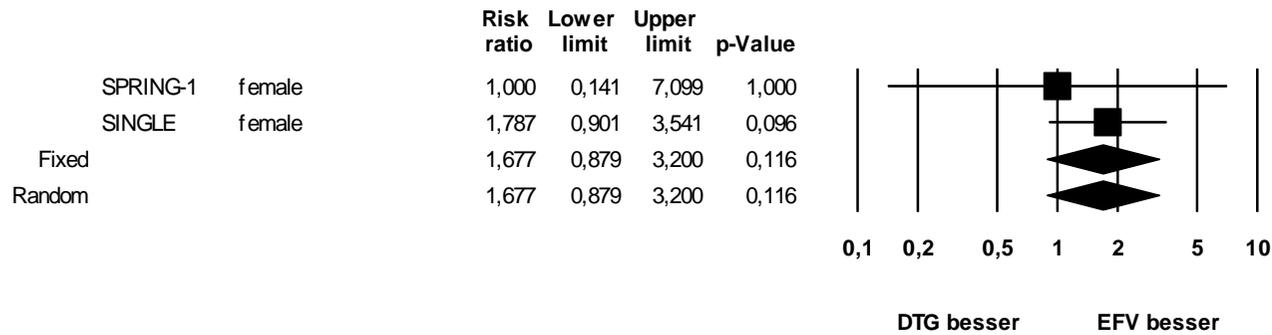


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,049, p=0,825

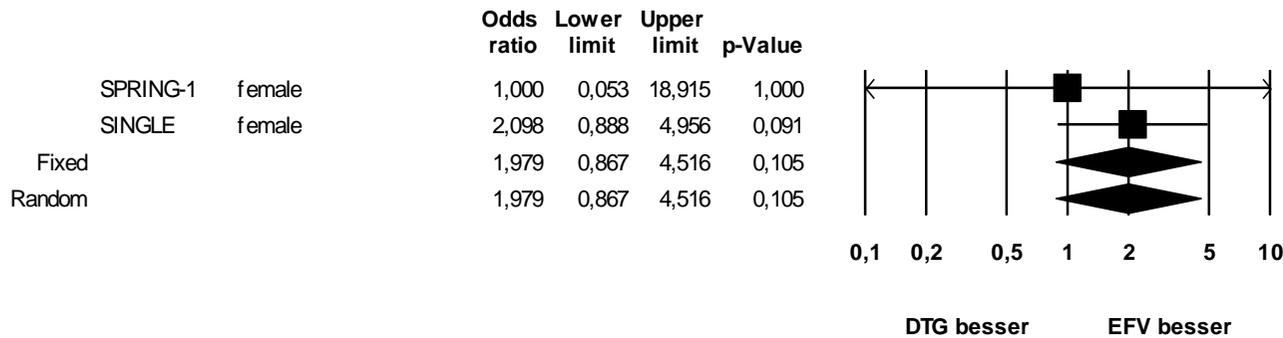


Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,048, p=0,827

Abbildung 51: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,300, p=0,584



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,225, p=0,635

Abbildung 52: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.66 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-280: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	6 (38)	0,33 [0,05-2,32] 0,267	0,547
	≥ 36 Jahre	9	34	2 (22)	6 (18)	1,26 [0,30-5,22] 0,751	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	48 (24)	45 (21)	1,14 [0,79-1,62] 0,488	
	≥ 36 Jahre	212	204	61 (29)	48 (24)	1,22 [0,88-1,69] 0,226	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-281: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	2 (14)	9 (20)	0,70 [0,17-2,86] 0,618	0,350
	weiblich	3	6	1 (33)	3 (50)	0,67 [0,11-3,99] 0,657	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	86 (25)	82 (23)	1,08 [0,83-1,40] 0,587	
	weiblich	67	63	23 (34)	11 (17)	1,97 [1,05-3,69] 0,036	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-282: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiß	12	43	2 (17)	10 (23)	0,72 [0,18-2,84] 0,635	0,349
	Nicht-Weiß	5	7	1 (20)	2 (29)	0,70 [0,09-5,76] 0,740	
ING114467 (SINGLE)	Weiß	284	285	73 (26)	67 (24)	1,09 [0,82-1,46] 0,544	
	Nicht-Weiß	130	133	36 (28)	26 (20)	1,42 [0,91-2,21] 0,123	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmofifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-283: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	2 (17)	11 (28)	0,59 [0,15-2,30] 0,449	0,759
	> 100.000	5	11	1 (20)	1 (9)	2,20 [0,17-28,52] 0,546	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	76 (27)	62 (22)	1,26 [0,94-1,69] 0,120	
	> 100.000	134	131	33 (25)	31 (24)	1,04 [0,68-1,60] 0,855	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

4.3.1.3.67 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-284: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	0,586
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	1 (3)	1,17 [0,05-26,49] 0,923	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	4 (4)	2 (1)	2,13 [0,39-11,50] 0,380	
	≥ 36 Jahre	212	204	5 (2)	4 (2)	1,20 [0,33-4,42] 0,781	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-285: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	1 (2)	1,00 [0,04-23,26] 1,000	0,815
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	7 (2)	5 (1)	1,44 [0,46-4,48] 0,533	
	weiblich	67	63	2 (3)	1 (2)	1,88 [0,17-20,23] 0,602	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-286: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	0,768
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	1 (14)	0,44 [0,02-9,11] 0,599	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	6 (2)	4 (1)	1,51 [0,43-5,28] 0,523	
	Nicht-Weißer	130	133	3 (2)	2 (2)	1,53 [0,26-9,03] 0,636	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-287: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	1 (3)	1,03 [0,04-23,67] 0,987	0,315
	> 100.000	5	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	8 (3)	4 (1)	2,06 [0,63-6,75] 0,234	
	> 100.000	134	131	1 (1)	2 (2)	0,49 [0,04-5,33] 0,557	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

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 4-288: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	0,175
	≥ 36 Jahre	9	34	0 (0)	1 (3)	1,17 [0,05-26,49] 0,923	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	6 (3)	2 (1)	3,19 [0,65-15,64] 0,152	
	≥ 36 Jahre	212	204	5 (2)	6 (3)	0,80 [0,25-2,59] 0,712	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,175$). In beiden Studien sind die Effekte in den beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die ≥ 36 -Jährigen sind im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-289: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	0 (0)	1 (2)	1,00 [0,04-23,26] 1,000	0,771
	weiblich	5	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	9 (3)	7 (2)	1,32 [0,50-3,50] 0,578	
	weiblich	67	63	2 (3)	1 (2)	1,88 [0,18-20,23] 0,602	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-290: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	0 (0)	0 (0)	n.d.	0,558
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	1 (14)	0,44 [0,02-9,11] 0,599	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	6 (2)	6 (2)	1,00 [0,33-3,07] 0,995	
	Nicht-Weißer	130	133	5 (4)	2 (2)	2,56 [0,51-12,95] 0,256	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-291: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	0 (0)	1 (3)	1,03 [0,04-23,67] 0,987	0,159
	> 100.000	5	11	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	10 (4)	5 (2)	2,06 [0,71-5,94] 0,183	
	> 100.000	134	131	1 (1)	3 (2)	0,33 [0,03-3,09] 0,329	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,159$). In beiden Studien sind die Effekte in den beiden Subgruppen 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:

Durch die Meta-Analyse ergibt sich für die ≥ 36 -Jährigen kein statistisch signifikanter Effektschätzer (jeweils bei einem I^2 von 0%).

Tabelle 4-292: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Alter

	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Alter ≥ 36 Jahre	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,049$; $p=0,826$	
Modell mit festen Effekten	0,84 [0,28-2,51] 0,755
Modell mit zufälligen Effekten	0,84 [0,28-2,51] 0,755

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

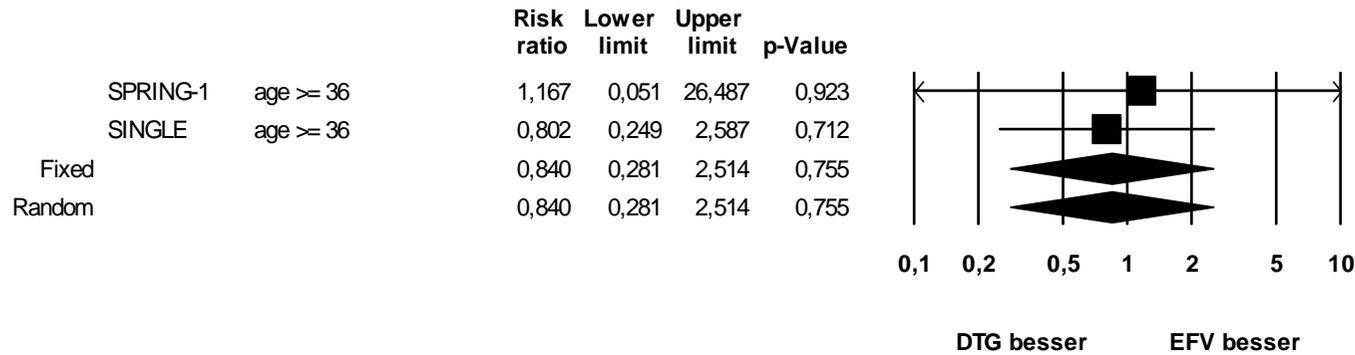
Für die Gruppe mit einer Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml ergibt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer.

Tabelle 4-293: 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

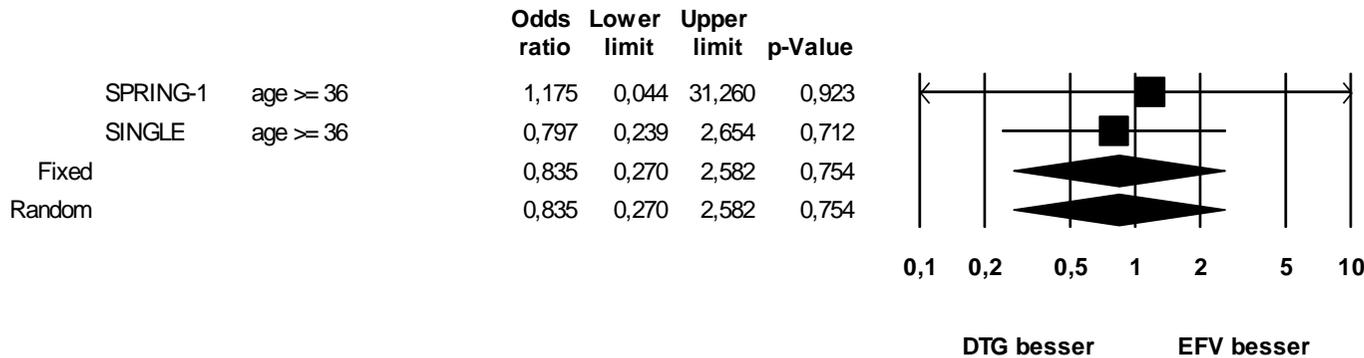
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	
Heterogenität: $I^2=0\%$; $Q=0,170$; $p=0,681$	
Modell mit festen Effekten	1,92 [0,70-5,23] 0,205
Modell mit zufälligen Effekten	1,92 [0,70-5,23] 0,205

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Subgruppen der Patienten < 36 Jahre sowie die Patienten mit einer Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml wurde jeweils keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt berechnet, da nur in einer der beiden Studien (SINGLE) für diese Subgruppen kardiovaskuläre Ereignisse berichtet wurden.



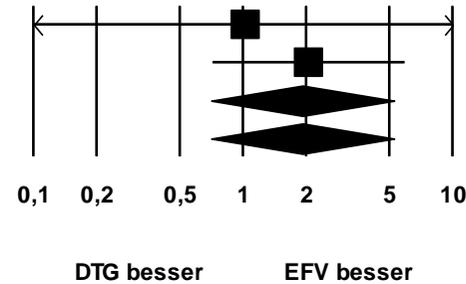
Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,049, p=0,826



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,048, p=0,828

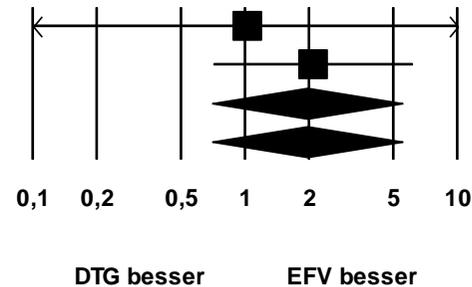
Abbildung 53: Meta-Analyse für „Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) bei nicht vorbehandelten Patienten – Subgruppe: Alter \geq 36 Jahre; Dolutegravir versus Efavirenz (plus jeweilige Backbone-Therapie); oben: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

			Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	BL VL ≤ 100.000	1,026	0,044	23,669	0,987
	SINGLE	BL VL ≤ 100.000	2,057	0,712	5,943	0,183
	Fixed		1,915	0,701	5,233	0,205
	Random		1,915	0,701	5,233	0,205



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,170, p=0,681

			Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value
	SPRING-1	BL VL ≤ 100.000	1,027	0,039	26,840	0,987
	SINGLE	BL VL ≤ 100.000	2,096	0,707	6,212	0,182
	Fixed		1,952	0,696	5,473	0,203
	Random		1,952	0,696	5,473	0,203



Heterogenität: I Quadrat = 0%, Q=0,165, p=0,684

Abbildung 54: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.69 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ – RCT

Subgruppen: Alter

Tabelle 4-294: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	0,465
	≥ 36 Jahre	9	34	2 (22)	1 (3)	7,56 [0,77-74,26] 0,083	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	10 (5)	17 (8)	0,63 [0,29-1,33] 0,225	
	≥ 36 Jahre	212	204	12 (6)	20 (10)	0,58 [0,29-1,15] 0,118	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-295: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	2 (14)	1 (2)	6,29 [0,62-64,21] 0,121	0,700
	weiblich	3	6	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	14 (4)	28 (8)	0,51 [0,27-0,96] 0,036	
	weiblich	67	63	8 (12)	9 (14)	0,84 [0,34-2,03] 0,692	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-296: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	1 (8)	1 (2)	3,58 [0,24-53,16] 0,354	0,987
	Nicht-Weißer	5	7	1 (20)	0 (0)	4,00 [0,20-82,01] 0,368	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	11 (4)	21 (7)	0,53 [0,26-1,07] 0,076	
	Nicht-Weißer	130	133	11 (8)	16 (12)	0,70 [0,34-1,46] 0,344	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-297: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	1 (8)	1 (3)	3,25 [0,22-48,13] 0,391	0,847
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00 [0,29-126,3] 0,249	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	17 (6)	26 (9)	0,67 [0,37-1,21] 0,187	
	> 100.000	134	131	5 (4)	11 (8)	0,44 [0,16-1,24] 0,123	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

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 4-298: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	0 (0)	0 (0)	n.d.	0,396
	≥ 36 Jahre	9	34	2 (22)	2 (6)	3,78 [0,61-23,25] 0,152	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	15 (7)	19 (9)	0,84 [0,44-1,61] 0,599	
	≥ 36 Jahre	212	204	25 (12)	23 (11)	1,05 [0,61-1,78] 0,869	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-299: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	2 (14)	1 (2)	6,29 [0,62-64,21] 0,121	0,504
	weiblich	3	6	0 (0)	1 (17)	0,58 [0,03-11,21] 0,721	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	29 (8)	31 (9)	0,96 [0,59-1,56] 0,868	
	weiblich	67	63	11 (16)	11 (17)	0,94 [0,44-2,01] 0,874	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-300: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	1 (8)	2 (5)	1,79 [0,18-18,12] 0,621	0,874
	Nicht-Weißer	5	7	1 (20)	0 (0)	4,00 [0,20-82,01] 0,368	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	21 (7)	21 (7)	1,00 [0,56-1,80] 0,991	
	Nicht-Weißer	130	133	19 (15)	21 (16)	0,93 [0,52-1,64] 0,791	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmofifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-301: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktion s-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	1 (8)	2 (5)	1,63 [0,16-16,40] 0,681	0,935
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00 [0,29-126,3] 0,249	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	29 (10)	27 (9)	1,10 [0,67-1,82] 0,695	
	> 100.000	134	131	11 (8)	15 (11)	0,72 [0,34-1,50] 0,378	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis 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 4-302: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	0 (0)	5,67 [0,26-125,4] 0,272	0,958
	≥ 36 Jahre	9	34	1 (11)	0 (0)	10,50 [0,46-238,4] 0,140	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	16 (8)	11 (5)	1,55 [0,74-3,26] 0,249	
	≥ 36 Jahre	212	204	8 (4)	16 (8)	0,48 [0,21-1,10] 0,083	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-303: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	1 (7)	0 (0)	9,00 [0,39-209,4] 0,171	0,882
	weiblich	3	6	1 (33)	0 (0)	5,25 [0,27-100,9] 0,272	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	23 (7)	25 (7)	0,94 [0,55-1,63] 0,836	
	weiblich	67	63	1 (1)	2 (3)	0,47 [0,04-5,06] 0,534	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-304: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weißer	12	43	2 (17)	0 (0)	16,92 [0,87-330,7] 0,062	0,194
	Nicht-Weißer	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weißer	284	285	20 (7)	18 (6)	1,12 [0,60-2,06] 0,729	
	Nicht-Weißer	130	133	4 (3)	9 (7)	0,45 [0,14-1,44] 0,180	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation vor ($p=0,194$). In beiden Studien sind die Effekte in den Subgruppen nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Gruppe der Weißen ist im Anschluss an die Darstellung der Einzelstudienresultate aller Subgruppen dargestellt.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-305: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	1 (8)	0 (0)	9,23 [0,40-213,0] 0,165	0,744
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00 [0,29-126,3] 0,250	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	18 (6)	16 (6)	1,16 [0,60-2,22] 0,661	
	> 100.000	134	131	6 (4)	11 (8)	0,53 [0,20-1,40] 0,202	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analyse für Subgruppen nach Ethnizität:

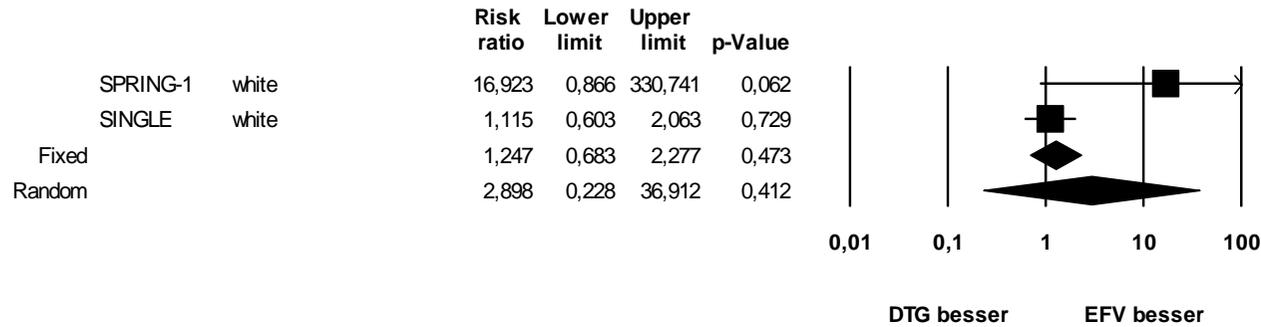
Für die Gruppe der Weißen ergibt sich durch die Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effektschätzer (bei mäßiger Heterogenität).

Tabelle 4-306: Meta-Analyse für „Neoplasmen bis Woche 48“ aus RCT (SPRING-1 und SINGLE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppen nach Ethnizität

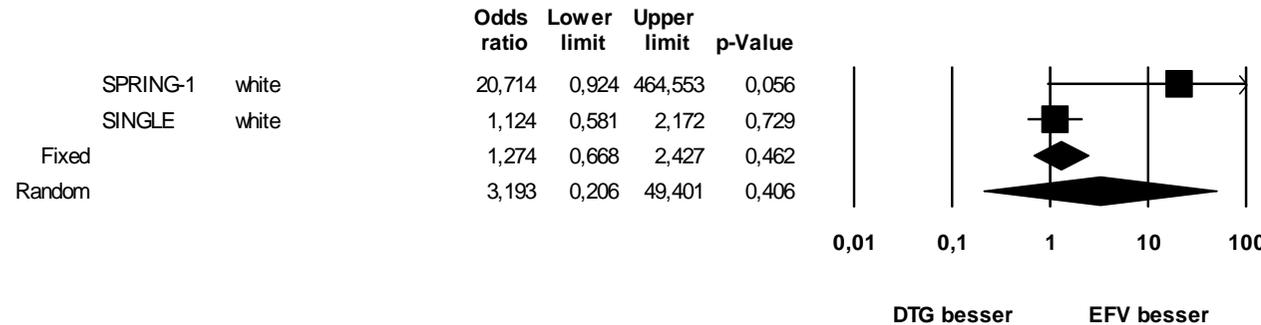
	Relatives Risiko DTG/ABC/3TC vs. EFV [95%-KI] p-Wert
Ethnizität: Weiße	
Heterogenität: $I^2=67,6\%$; $Q=3,084$; $p=0,079$	
Modell mit festen Effekten	1,25 [0,68-2,28] 0,473
Modell mit zufälligen Effekten	2,90 [0,23-36,91] 0,412

Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, ABC = Abacavir, 3TC = Lamivudin, EFV = Efavirenz, KI = Konfidenzintervall

Für die Subgruppen der Nicht-Weißen wurde keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt berechnet, da nur in einer der beiden Studien (SINGLE) für diese Subgruppen Ereignisse berichtet wurden.



Heterogenität: I Quadrat = 67,6%, Q=3,084, p=0,079



Heterogenität: I Quadrat = 69,0%, Q=3,227, p=0,072

Abbildung 55: 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: Relatives Risiko, unten: Odds Ratio

4.3.1.3.72 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Neoplasmen bis Woche 96“ – RCT**Subgruppen: Alter**

Tabelle 4-307: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC vs. EFV	
ING112276 (SPRING-1)	< 36 Jahre	8	16	1 (13)	0 (0)	5,67 [0,26-125,41] 0,272	0,976
	≥ 36 Jahre	9	34	1 (11)	0 (0)	10,50 [0,46-238,4] 0,140	
ING114467 (SINGLE)	< 36 Jahre	202	215	22 (11)	15 (7)	1,56 [0,83-2,92] 0,164	
	≥ 36 Jahre	212	204	17 (8)	24 (12)	0,68 [0,38-1,23] 0,204	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-308: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	männlich	14	44	1 (7)	0 (0)	9,00 [0,39-209,4] 0,171	0,808
	weiblich	3	6	1 (33)	0 (0)	5,25 [0,27-100,9] 0,272	
ING114467 (SINGLE)	männlich	347	356	36 (10)	35 (10)	1,06 [0,68-1,64] 0,811	
	weiblich	67	63	3 (4)	4 (6)	0,71 [0,16-3,03] 0,639	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmofifikation vor.

Subgruppen: Ethnizität

Tabelle 4-309: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	Weiß	12	43	2 (17)	0 (0)	16,92 [0,87-330,7] 0,062	0,272
	Nicht-Weiß	5	7	0 (0)	0 (0)	n.d.	
ING114467 (SINGLE)	Weiß	284	285	32 (11)	28 (10)	1,15 [0,71-1,85] 0,576	
	Nicht-Weiß	130	133	7 (5)	11 (8)	0,65 [0,26-1,63] 0,359	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Subgruppen: Baseline Viruslast

Tabelle 4-310: 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 (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
		DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd	DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg qd	EFV* 600 mg qd		
ING112276 (SPRING-1)	≤ 100.000	12	39	1 (8)	0 (0)	9,23 [0,40-213,0] 0,165	0,788
	> 100.000	5	11	1 (20)	0 (0)	6,00 [0,29-126,3] 0,249	
ING114467 (SINGLE)	≤ 100.000	280	288	24 (9)	24 (8)	1,03 [0,60-1,77] 0,919	
	> 100.000	134	131	15 (11)	15 (11)	0,98 [0,50-1,92] 0,948	

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

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Es liegt kein Hinweis auf Effektmodifikation vor.

Meta-Analysen:

Für diesen Endpunkt wurden keine Meta-Analysen in den Subgruppen durchgeführt.

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 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.

Des Weiteren 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 beiden Studien SPRING-1 (hier nur der Subpopulation der Patienten, die in SPRING-1 mit DTG und ABC/3TC behandelt wurden sowie für den kompletten Vergleichsarm der Studie) und SINGLE (komplett, da im Interventionsarm dieser Studie alle randomisierten Patienten mit DTG und ABC/3TC behandelt wurden) dargestellt werden. In Fällen, in denen keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte (d.h. wenn keine Ereignisse in SPRING-1 vorliegen), werden die Einzelstudienresultate der SINGLE dargestellt und auch so kenntlich gemacht.

Für vorbehandelte Patienten werden die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studie SAILING (genauer der Subpopulation der Patienten, die in SAILING mit DTG und ABC/3TC behandelt wurden sowie für den kompletten Vergleichsarm der Studie) zusammengestellt.

Ergebnisse zu Subgruppen werden in denjenigen Fällen in nachfolgender Tabelle dargestellt, bei denen mindestens ein Hinweis für eine Effektmodifikation vorliegt (Interaktions-p-Wert $\leq 0,20$). Eine Interpretation des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen ist erforderlich und wird dann vorgenommen, wenn ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (Interaktions-p-Wert $< 0,05$). In den Fällen, bei denen lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt, wird dem bei der Interpretation des Zusatznutzens der Gesamtpopulation Rechnung getragen.

Tabelle 4-311: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten

	Nicht vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96	Interaktionstest**
	RR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	[p-Wert]
	Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	
Viruslast < 50 Kopien/ml	1,11 [1,03-1,20], p=0,007	
Weiße	1,08 [0,91-1,29], p=0,377	0,085
Nicht-Weiße	1,33 [1,14-1,56], p<0,001	
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	1,19 [1,09-1,30], p<0,001	0,020
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	0,96 [0,82-1,12], p=0,595	
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	SINGLE: 3,04 [0,12-74,32], p=0,496	
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	SINGLE: 0,07 [0,004-1,18], p=0,065	
Lebensqualität: EQ-5D Utility Score (Hedges' g)	SINGLE: -0,08 [-0,24-0,08], p=0,317	
Lebensqualität: EQ-5D Thermometer Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,01[-0,15-0,17], p=0,900	
Lebensqualität: SDM Symptom Bother Score (Hedges' g)	SINGLE: 0,04 [-0,12-0,21], p=0,596	
Lebensqualität: SDM Symptom Count (Hedges' g)	SINGLE: 0,06 [-0,11-0,22], p=0,501	
Mortalität	SINGLE: 0,20 [0,01-4,20], p=0,302	
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4)	1,18 [0,30-4,59], p=0,815	
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,89 [0,61-1,28], p=0,526	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,29 [0,17-0,50], p<0,001	

Gastrointestinale Störungen		1,03 [0,89-1,18], p=0,716	
	Männer	0,99 [0,85-1,14], p=0,845	
	Frauen	1,43 [0,92-2,22], p=0,114	0,118
	Weißer	1,11 [0,94-1,30], p=0,211	
	Nicht-Weißer	0,83 [0,64-1,01], p=0,152	0,061
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen		SINGLE: 0,41[0,08-2,08], p=0,278	
	< 36 Jahre	2,13 [0,19-23,30], p=0,536	
	≥ 36 Jahre	0,11 [0,01-1,97], p=0,133	0,120
	Männer	0,21 [0,02-1,75], p=0,147	
	Frauen	2,82 [0,12-68,06], p=0,523	0,180
Hautausschlag		0,39 [0,26-0,58], p<0,001	
Hepatobiliäre Störungen		0,40 [0,17-0,92], p=0,031	
Renale Störungen		SINGLE: 1,21 [0,37-3,95], p=0,747	
Torsade de Pointes		SINGLE: 0,51 [0,15-1,67], p=0,263	
ZNS Störungen		0,54 [0,45-0,64], p<0,001	
	Männer	0,46 [0,33-0,65], p<0,001	
	Frauen	1,07 [0,70-1,64], p=0,745	0,002
Psychiatrische Störungen		0,80 [0,66-0,98], p=0,034	
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes		1,16 [0,92-1,47], p=0,212	
Kardiovaskuläre Störungen		1,35 [0,57-3,21], p=0,495	
	< 36 Jahre	SINGLE: 3,19 [0,65-15,64], p=0,152	
	≥ 36 Jahre	0,84 [0,28-2,51], p=0,755	0,175
	Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	1,92 [0,70-5,23], p=0,205	
	Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	SINGLE: 0,33 [0,03-3,09], p=0,329	0,159

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,14 [0,52-2,47], p=0,747	
Neoplasmen	2,46 [0,21-28,32], p=0,471	

*Modell mit zufälligen Effekten

** angegeben, wenn $p \leq 0,2$ (mind. Hinweis auf Interaktion)

Tabelle 4-312: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten

	Vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 48 n/N (%)	
	DTG* 50 mg qd	RAL* 400 mg bid
Viruslast < 50 Kopien/ml	4/5 (80,0%)	230/361 (63,7%)
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	0/5 (0%)	17/361 (4,7%)
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	0/5 (0%)	12/361 (3,3%)
EQ-5D Utility Score (mittlere Änderung zu Baseline), MW ± SD	0,010±0,023	0,009±0,226
EQ-5D Thermometer Score (mittlere Änderung zu Baseline), MW ± SD	20,200±36,833	6,185±20,090
Mortalität	0/5 (0%)	3/362 (0,8%)
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4)	0/5 (0%)	53/362 (14,6%)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	1/5 (20,0%)	42/362 (11,6%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0/5 (0%)	13/362 (3,6%)
Gastrointestinale Störungen	1/5 (20,0%)	124/362 (34,3%)
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	0/5 (0%)	0/362 (0%)
Hautausschlag	0/5 (0%)	25/362 (6,9%)
Hepatobiliäre Störungen	0/5 (0%)	11/362 (3,0%)
Renale Störungen	1/5 (20,0%)	16/362 (4,4%)
Torsade de Pointes	0/5 (0%)	3/362 (0,8%)
ZNS Störungen	2/5 (40,0%)	71/362 (19,6%)
Psychiatrische Störungen	1/5 (20,0%)	32/362 (8,8%)
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0/5 (0%)	72/362 (19,9%)
Kardiovaskuläre Störungen	2/5 (40,0%)	13/362 (3,6%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0/5 (0%)	14/362 (3,9%)
Neoplasmen	0/5 (0%)	14/362 (3,9%)

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

Abkürzungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

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 keine indirekten Vergleiche 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 wurden keine indirekten Vergleiche 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 4-313: 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 4-314: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-315: 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 4-316: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

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 4-317: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

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.

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

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 eingeschlossen.

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 4-318: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt werden.

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 4-319: 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 4-320: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt werden.

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

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt werden.

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.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt werden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-321: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt werden.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.41.***

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt werden.

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.

Es wurden keine Ergebnisse aus weiteren Unterlagen dargestellt.

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 für alle relevanten Patientenpopulationen 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 beide Populationen: der nicht vorbehandelten Patienten bzw. der vorbehandelten Patienten. Für die Population der nicht vorbehandelten Patienten wurden zusätzlich – soweit möglich - meta-analytische Berechnungen auf Basis der beiden eingeschlossenen RCT durchgeführt. Alle eingeschlossenen RCT besitzen jeweils niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene.

In der Population der vorbehandelten Patienten verbleiben für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC nur 5 Patienten aus dem randomisierten DTG-Arm der SAILING-Studie. Diese Patienten erhielten in der Studie DTG + ABC/3TC und kommen streng nach Fachinformation für die Behandlung mit der Fixkombination in Frage. Als zusätzliches Kriterium weisen sie keine Resistenzen gegen ABC/3TC auf. Die Ergebnisse dieser 5 Patienten sind deskriptiv den Ergebnissen des kompletten Vergleichsarms aus SAILING gegenübergestellt. Wegen der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppenanalyse von SAILING kann das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Die Subgruppenanalyse wird dennoch dargestellt, um die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von der Gesamtstudie SAILING (DTG vs. RAL) auf die Population, die mit DTG/ABC/3TC behandelt werden zu untermauern. Die Diskussion dieses Aspektes und die daraus resultierende Einstufung des Zusatznutzens erfolgt im Abschnitt 4.4.2.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 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.

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 4-322: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten

Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	Nicht vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96 RR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für DTG/ABC/3TC
Viruslast < 50 Kopien/ml Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	1,11 [1,03-1,20], p=0,007 1,19 [1,09-1,30], p<0,001 0,96 [0,82-1,12], p=0,595	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	SINGLE: 3,04 [0,12-74,32], p=0,496	kein Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	SINGLE: 0,07 [0,004-1,18], p=0,065	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	SINGLE: 0,20 [0,01-4,20], p=0,302	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4)	1,18 [0,30-4,59], p=0,815	kein Zusatznutzen/-schaden
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	0,89 [0,61-1,28], p=0,526	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,29 [0,17-0,50], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Gastrointestinale Störungen	1,03 [0,89-1,18], p=0,716	kein Zusatznutzen/-schaden
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	SINGLE: 0,41[0,08-2,08], p=0,278	kein Zusatznutzen/-schaden
Hautausschlag	0,39 [0,26-0,58], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,17-0,92], p=0,031	Beleg für geringen Zusatznutzen
Renale Störungen	SINGLE: 1,21 [0,37-3,95], p=0,747	kein Zusatznutzen/-schaden
Torsade de Pointes	SINGLE: 0,51 [0,15-1,67], p=0,263	kein Zusatznutzen/-schaden

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

ZNS Störungen		0,54 [0,45-0,64], p<0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
	Männer	0,46 [0,33-0,65], p<0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
	Frauen	1,07 [0,70-1,64], p=0,745	kein Zusatznutzen/-schaden
Psychiatrische Störungen		0,80 [0,66-0,98], p=0,034	Beleg für geringen Zusatznutzen
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes		1,16 [0,92-1,47], p=0,212	kein Zusatznutzen/-schaden
Kardiovaskuläre Störungen		1,35 [0,57-3,21], p=0,495	kein Zusatznutzen/-schaden
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		1,14 [0,52-2,47], p=0,747	kein Zusatznutzen/-schaden
Neoplasmen		2,46 [0,21-28,32], p=0,471	kein Zusatznutzen/-schaden

* Modell mit zufälligen Effekten

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.73 ausgeführt, wird das **Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten** jeweils auf der Grundlage der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten eingeschätzt, die die Evidenz für die jeweils längste verfügbare Behandlungsdauer berücksichtigt (96 Wochen Behandlungsdauer). Dies trägt dem Einsatz von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin als Langzeit- oder Dauertherapie Rechnung. Die zu den relevanten Endpunkten vorgelegten Studienergebnisse sind jedoch auch schon nach 48 Wochen Behandlungsdauer als patientenrelevant anzusehen und können unterstützend in die Bewertung des Zusatznutzens einfließen. In der Gesamtschau wird jedoch die größere Relevanz der jeweils längsten verfügbaren Behandlungsdauer zuerkannt. Aus diesem Grund sind in der obigen Tabelle ausschließlich die numerischen Ergebnisse nach 96 Wochen Behandlungsdauer zusammengeführt worden.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen **für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten** belegen, bezüglich der in Tabelle 4-322 gegebenen Einschätzung über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des durch sie begründeten Zusatznutzens kommentiert.

Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96

Die Ergebnisse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten ergaben einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für DTG/ABC/3TC bezüglich des Endpunktes „Virologisches Ansprechen“. Auch bereits nach 48 Wochen Behandlungsdauer zeigte die Meta-Analyse deutliche und statistisch signifikante Effekte zugunsten von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin.

Es wird hierfür ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen. Dieser ist dadurch begründet, dass er auf dem statistisch signifikanten Ergebnis einer Meta-Analyse zweier Einzelstudien beruht. Als anerkannter patientenrelevanter Surrogatendpunkt betrifft er die Mortalität bzw. schwerwiegende oder schwere Folgekomplikationen der HIV-Infektion. Das Ergebnis beschreibt zudem eine dem Ausmaß nach nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz.

Bezüglich der Subgruppeneffekte hinsichtlich der Baseline-Viruslast könnte eine tatsächliche Effektmodifikation vorliegen, die sich jedoch nach 48 Wochen Behandlungsdauer nicht zeigte. Die Effektschätzer bezüglich der beiden Strata sind nach 96 Wochen Behandlungsdauer für beide Strata unterschiedlich und in der Meta-Analyse wird statistische Signifikanz im Stratum der Patienten mit bei Baseline ≤ 100.000 Kopien/ml erreicht. Biologisch betrachtet ist ein solcher Effekt nicht völlig unplausibel, jedoch soll betont werden, dass hier das Problem einer extrem hohen (und nicht korrigierten) Multiplizität des Testens auf Subgruppeneffekte vorliegt und von daher Interaktionseffekte nicht automatisch Nachweise für tatsächliche Effektmodifikation darstellen müssen.

Es sollte deshalb erläutert werden, dass bei insgesamt 128 durchgeführten statistischen Tests pro Subgruppe und 64 Tests auf Effektmodifikation in diesem gesamten Nutzendossier (lediglich für die hier betrachteten Endpunkte nach 96 Wochen) 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. Aufgrund dieser nicht mehr gegebenen Fehlerkontrolle und auch im Sinne der biologischen Plausibilität sowie unter Beachtung zeitlicher Trends und weiterer Faktoren wird davon ausgegangen, dass bei patientenrelevanten Endpunkten mit hier hervorgehobenen Interaktionseffekten nicht unter ausschließlicher Betrachtung des Interaktions-p-Wertes tatsächliche Effektmodifikationen als belegt angesehen werden können.

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/ABC/3TC-Arm keinerlei Resistenzen aufgetreten sind, den erheblichen Zusatznutzen der Fixkombination. Dies wird hier zusätzlich angeführt, obwohl bzgl. der Resistenzentwicklung über 96 Wochen wegen der Seltenheit des Auftretens von Resistenzen kein Zusatznutzen gezeigt werden konnte.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, fällt deutlich zugunsten von DTG/ABC/3TC aus und erreicht auch in der Meta-Analyse statistische Signifikanz. Damit wird ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen begründet, da die Ereignisse, die unter der Kategorie „unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ berichtet werden, Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads umfassen (auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden hinzu gezählt). Die große nachhaltige Verbesserung führt zu einer langfristigen Freiheit bzw. weitgehenden Vermeidung von Ereignissen, die zum Studienabbruch (und damit Behandlungsabbruch) führen. Damit ist dieser Effekt ein entscheidender Aspekt der Wirksamkeit und Verträglichkeit von DTG/ABC/3TC, der über die gesamte Studiendauer anhält. Ein Beleg liegt vor, da sich dieser erhebliche Zusatznutzen aus einer statistisch signifikanten Meta-Analyse der zwei Einzelstudien ergibt.

Hautausschlag

Hautausschläge wurden unter DTG/ABC/3TC in der Meta-Analyse statistisch signifikant seltener beobachtet als unter Efavirenz. Da es sich der Größe des Effektes nach um eine bedeutsame Vermeidung nicht-schwerwiegender Komplikationen bzw. Nebenwirkungen handelt, liegt eine deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens vor. Bei einer Meta-Analyse zweier Einzelstudien resultiert dies in einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Hepatobiliäre Störungen

Hepatobiliäre Störungen wurden unter DTG/ABC/3TC 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 einer Meta-Analyse zweier Einzelstudien ist dies ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

ZNS Störungen

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit von ZNS Störungen fällt sehr deutlich zugunsten von DTG/ABC/3TC aus und erreicht statistische Signifikanz in beiden Einzelstudien und in der Meta-Analyse. Durch einen signifikanten Interaktionstest bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ ergibt sich in der Meta-Analyse ein 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 DTG/ABC/3TC 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 bisher nicht plausibel ist, so dass auch hier die Möglichkeit eines „falsch positiven“ Interaktionstests zu vermuten ist. Aus diesem Grund wird auch der Zusatznutzen hier für die gesamte Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patienten interpretiert und als beträchtlich eingestuft.

Psychiatrische Störungen

Psychiatrische Störungen wurden unter DTG/ABC/3TC 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 einer Meta-Analyse dieser zwei Einzelstudien ist dies ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über das genannte hinausgehenden Zusatznutzen oder Zusatzschaden.

Zusammenfassung für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten:

Damit ergibt sich insgesamt **für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten**, die für eine Behandlung mit DTG/ABC/3TC in Frage kommen, ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Vorbehandelte erwachsene Patienten, die für eine Behandlung mit DTG/ABC/3TC in Frage kommen:

Folgende Tabelle gibt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für vorbehandelte Patienten wieder. Für die numerische Darstellung der Ergebnisse sei auf Tabelle 4-312 im Abschnitt der Zusammenfassung der RCT-Ergebnisse verwiesen.

Tabelle 4-323: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten

ING111762 (SAILING)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für DTG/ABC/3TC
Viruslast < 50 Kopien/ml	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI	kein Zusatznutzen
EQ-5D Utility Score (mittlere Änderung zu Baseline), MW ± SD	kein Zusatznutzen
EQ-5D Thermometer Score (mittlere Änderung zu Baseline), MW ± SD	kein Zusatznutzen
Mortalität	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4)	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche)	kein Zusatznutzen/-schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	kein Zusatznutzen/-schaden
Gastrointestinale Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen	kein Zusatznutzen/-schaden
Hautausschlag	kein Zusatznutzen/-schaden
Hepatobiliäre Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Renale Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Torsade de Pointes	kein Zusatznutzen/-schaden
ZNS Störungen	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Psychiatrische Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Kardiovaskuläre Störungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	kein Zusatznutzen/-schaden
Neoplasmen	kein Zusatznutzen/-schaden

Abkürzungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

* jeweils zusätzlich zu Backbone-Therapie

Aus Tabelle 4-312 wird deutlich, dass von den 357 Patienten, die in SAILING auf Dolutegravir randomisiert worden waren, nur 5 strikt für eine Anwendung von DTG/ABC/3TC in Frage kommen und diese Kombination in der Studie auch erhalten haben. Eine Fallzahl von 5 Patienten gestattet es jedoch nicht, aussagefähige Effektschätzer für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Raltegravir abzuleiten. Prinzipiell kann aber davon ausgegangen werden, dass wegen des bereits anerkannten Zusatznutzens für Dolutegravir in der Population der vorbehandelten erwachsenen Patienten (³ G-BA 2014) und des prinzipiell gleichen Patientenkollektivs auch für die Fixkombination ein Zusatznutzen gegeben ist, da nicht die Hintergrundtherapie den Unterschied zwischen den Vergleichsarmen ausmacht. Das wird bereits bei nicht vorbehandelten Patienten deutlich, indem der Gemeinsame Bundesausschuss ABC/3TC und TDF/FTC als austauschbare NRTI-Backbones anerkennt. Im konkreten Fall der SAILING-Patienten - das Gesamtkollektiv betrachtend - waren die 72 verschiedenen Kombinationen der Hintergrundtherapien trotz der hohen Interindividualität zwischen den Armen prozentual nahezu gleich verteilt, einzig der „3rd Agent“ war unterschiedlich. Die Bedeutung des 3rd agent wird noch einmal klarer, wenn man folgende vordefinierte Analyse anschaut, die in SAILING vorgenommen wurde. Aufgrund der starken Potenz von Darunavir sollte geprüft werden, ob bei Patienten, die Darunavir als Bestandteil ihrer Hintergrundtherapie hatten, womöglich diese Substanz für das Virologische Ansprechen verantwortlich ist und einen stärkeren Effekt hat als die zu vergleichenden Arzneimittel selbst. Daher wurden die Ansprechraten von Patienten verglichen, die auf Darunavir im Hintergrund nicht mehr voll empfindlich waren und solche bei denen Darunavir voll wirksam war. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Patienten aus dem Dolutegravir-Arm virologisch ansprechen, unabhängig davon, ob Darunavir voll wirksam war oder nicht – bei Raltegravir spielte jedoch die Hintergrundtherapie eine entscheidendere Rolle. Dolutegravir ist der entscheidende Partner in der Therapiekombination, weshalb auch die Kombination von ABC/3TC mit Dolutegravir einen Zusatznutzen gegenüber der individuellen ART (ohne DTG) hat.

Somit ist die Übertragbarkeit der Evidenz des Zusatznutzens bei vorbehandelten erwachsenen Patienten von der Gesamtstudie SAILING auf die hier dargestellte Gruppe der Patienten, die auch für eine Behandlung mit DTG/ABC/3TC in Frage kommen, gegeben. Dabei bleibt die Schwierigkeit bestehen, dass wegen des kleinen Stichprobenumfangs Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nicht genauer bestimmt werden können – deshalb wird beides als „nicht quantifizierbar“ eingestuft. Um dem Argument der Vergleichbarkeit innerhalb dieses Dossiers folgen zu können, sind in Tabelle 4-325 die Ergebnisse zur Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Dolutegravir (d.h. der gesamten SAILING-Studie) für die vorbehandelten erwachsenen Patienten angegeben. Diese Tabelle sowie alle Details zur Studie finden sich zusätzlich zu den Ausführungen in diesem Nutzendossier auch in Modul 4 des Nutzendossiers zu Dolutegravir (⁴⁶ ViiV Healthcare 2014).

Tabelle 4-324: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten (SAILING Gesamtstudienkollektiv)

ING111762 (SAILING)	Vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 48	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für DTG
	OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert	
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 (Grad 3 oder 4)*	0,63 [0,40-0,998], p=0,049	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
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	0,78 [0,53-1,14], p=0,202	Hinweis für geringen Zusatznutzen
≤ 50 Jahre	0,98 [0,63-1,52], p=0,915	kein Zusatznutzen/-schaden
> 50 Jahre	0,38 [0,17-0,85], p=0,019	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Weißer	1,18 [0,68-2,05], p=0,560	kein Zusatznutzen/-schaden
Nicht-Weißer	0,53 [0,30-0,91], p=0,022	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Psychiatrische Störungen	1,27 [0,82-1,97], p=0,292	kein Zusatznutzen/-schaden

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

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

* Dieser Endpunkt wurde im Dolutegravir-Dossier nicht dargestellt. Die hier vorgenommene Einstufung erfolgt gemäß der IQWiG-Bewertung vom 12.05.2014

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.73 ausgeführt, wird das **Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für vorbehandelte erwachsene Patienten** jeweils auf der Grundlage der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten eingeschätzt, für die Evidenz für die jeweils längste Behandlungsdauer vorhanden ist. Diese maximal bisher vollständig abgeschlossene und berichtete Behandlungsdauer beträgt für vorbehandelte Patienten 48 Wochen. Dies ist damit die vollständige Evidenz für dieses Patientenkollektiv.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen **für vorbehandelte erwachsene Patienten** belegen, bezüglich der in Tabelle 4-325 gegebenen Einschätzung über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens kommentiert. Die in dieser Tabelle 4-325 gegebene Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bezieht sich auf die Ergebnisse der Gesamtstudie SAILING, da die Subgruppe der Patienten, die für eine Behandlung mit DTG/ABC/3TC in Frage kommen und diese Kombination an Wirkstoffen in SAILING auch erhalten hatten, derzeit keine Einschätzung des Zusatznutzens zulässt. In der Gesamtschau zum Zusatznutzen wird am Ende des Absatzes unter Anwendung des Arguments der Übertragbarkeit des Zusatznutzens wieder ausschließlich auf die Fixkombination DTG/ABC/3TC eingegangen.

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 bzw. deren Vermeidung sind für vorbehandelte HIV-Patienten extrem relevant, da dadurch im Falle ihres Auftretens 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. So wächst mit jeder Therapieumstellung auch das Risiko, auf nicht mehr voll wirksame Therapie-Kombinationen und damit ggf. längere virämische Phasen. Damit wächst auch das Risiko für 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 vor. Bei einer statistisch signifikanten Studie rechtfertigt dies einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4)

Unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 traten unter Dolutegravir statistisch signifikant seltener auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Raltegravir. Diese signifikante Verringerung schwerer oder potentiell lebensbedrohlicher unerwünschter Ereignisse ist eine unmittelbar patientenrelevante Vermeidung nicht-schwerwiegender Komplikationen bzw. Nebenwirkungen. Somit liegt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die bei einer Studie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

ZNS Störungen

Die Kategorie „ZNS Störungen“ umfasst Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade, d.h. schwere und nicht schwere Ereignisse. Die Häufigkeit von ZNS Störungen liegt unter Dolutegravir niedriger als unter Raltegravir, erreicht aber in der Studie keine statistische Signifikanz für die Gesamtpopulation. Nach statistisch signifikanten Interaktionstests bezüglich der Merkmale „Alter“ und „Ethnizität“, ergeben sich jedoch statistisch signifikante Ergebnisse im Stratum der Patienten, die älter sind als 50 Jahre, sowie im Stratum der „nicht-weißen“ Patienten.

Da also für ältere Patienten (> 50 Jahre) eine statistisch signifikante 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 randomisierten klinischen Studie ergibt.

Für „nicht-weiße“ Patienten konnte eine statistisch signifikante 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 geringe Zusatznutzen aus einer randomisierte klinischen Studie ergibt.

Selbstverständlich gilt auch für diese Subgruppenanalysen – wie bereits bei den nicht vorbehandelten Patienten diskutiert – der Aspekt der nicht mehr gewährleisteten Fehlerkontrolle bei sehr zahlreichen statistischen Tests innerhalb der Subgruppen und Interaktionstests. Insofern haben diese beschriebenen Subgruppeneffekte, für die es bisher keine bekannte biologische Plausibilität gibt, keinen beweisenden Charakter. Insgesamt ist die

Verringerung der Häufigkeit von ZNS-Störungen jedoch als Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen einzuschätzen.

Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes

Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes wurden unter Dolutegravir 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 vor, die bei einer Studie einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen weiteren Zusatznutzen oder Zusatzschaden.

Zusammenfassung für vorbehandelte erwachsene Patienten:

In der Gesamtschau ergibt sich für **vorbehandelte erwachsene Patienten**, die für eine Behandlung mit DTG/ABC/3TC in Frage kommen ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für DTG/ABC/3TC**. Diese Einschätzung berücksichtigt die derzeitige Evidenzlage angesichts des sehr geringen Stichprobenumfangs der betreffenden Patienten in SAILING, unter Anwendung des Arguments der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von der gesamten Studienpopulation der SAILING-Studie auf die dargestellte Subgruppe der Patienten dieser Studie, die die Kombination aus DTG und ABC/3TC erhielten

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 4-325: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten ohne vorliegende Primärresistenzen gegenüber Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin, die HLA-B*5701 negativ sind: „Nicht vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen“	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne vorliegende Resistenzen gegenüber Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin, die HLA-B*5701 negativ sind: „Vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen“	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren 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 wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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

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

Es wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

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 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

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 AIDS-definierende Ereignisse/Tod (⁷ 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 insbesondere der Einzelsubstanz Dolutegravir (³ G-BA 2014) sowie der antiretroviralen Substanz Rilpivirin sowie der fixen Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil anerkannt (⁴ G-BA 2012, ⁵ G-BA 2012).

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-326: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Post Hoc Analysen
Nicht vorbehandelte Patienten				
ING112276 (SPRING-1)	³² ViiV Healthcare 2011, ³³ ViiV Healthcare 2012	¹⁵ ClinicalTrials.gov 2009, ¹⁶ GlaxoSmithKline 2009, ¹⁷ EU Clinical Trials Register 2009, ¹⁸ WHO 2009, ¹⁹ WHO 2009, ²⁰ Pharmnet.bund 2009	³⁴ Stellbrink 2013, ³⁵ van Lunzen 2012	⁴² ViiV Healthcare 2014
ING114467 (SINGLE)	³⁶ ViiV Healthcare 2012, ³⁷ ViiV Healthcare 2013	²¹ ClinicalTrials.gov 2010, ²² GlaxoSmithKline 2010, ²³ EU Clinical Trials Register 2010, ²⁴ WHO 2010, ²⁵ WHO 2010, ²⁶ Pharmnet.bund 2010	³⁸ Eron 2012, ³⁹ Walmsley 2013	⁴³ ViiV Healthcare 2014
Vorbehandelte Patienten				
ING111762 (SAILING)	⁴⁰ ViiV Healthcare 2013	²⁷ ClinicalTrials.gov 2010, ²⁸ GlaxoSmithKline 2010, ²⁹ EU Clinical Trials Register 2010, ³⁰ WHO 2010, ³¹ WHO 2010	⁴¹ Cahn 2013	⁴⁴ ViiV Healthcare 2014

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. S. S. Wong, Wilczynski N. L., Haynes R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.
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 - Dolutegravir vom 7. August 2014. 2014.
4. 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.
5. 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.
6. Deutsche AIDS-Gesellschaft DAIG. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0 vom 13.5.2014. 2014.
7. 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.
8. 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.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-072 vom 30. September 2013. 2013.
10. 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;72:476-86. Epub 10/06. Gesundheitszustand bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse einer repräsentativen Befragung mit dem EuroQol 5D (EQ-5D).
11. 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 12/26.

12. L. G. Marc, Wang M. M., Testa M. A. Psychometric evaluation of the HIV symptom distress scale. *AIDS care*. 2012;24:1432-41. Epub 03/14.
13. J. P. Higgins, Thompson S. G., Deeks J. J., Altman D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327:557-60. Epub 09/06.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013. 2013.
15. ClinicalTrials.gov. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects. [eingesehen am 01.07.2014]. 2009. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015>.
16. 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 01.07.2014]. 2009. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112276#ps>.
17. 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 01.07.2014]. 2009. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21.
18. WHO. A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects. NCT00951015 [eingesehen am 01.07.2014]. 2009. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00951015>.
19. 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 01.07.2014]. 2009. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010269-21-DE>.
20. 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 01.07.2014]. 2009. verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Suche nach gsk1349572].
21. ClinicalTrials.gov. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). [eingesehen am 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015>.
22. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114467#ps>.
23. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39.
24. WHO. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). NCT01263015 [eingesehen am

- 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01263015>.
25. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-NL>.
26. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Suche nach gsk1349572].
27. ClinicalTrials.gov. A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults. [eingesehen am 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516>.
28. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111762#ps>.
29. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51.
30. WHO. A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults. NCT01231516 [eingesehen am 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01231516>.
31. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018001-51-ES>.
32. 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.
33. 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.

34. 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;27:1771-8.
35. 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;12:111-8.
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 48). 2012.
37. 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.
38. 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.
39. 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;369:1807-18. Epub 11/08.
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;382:700-8.
42. ViiV Healthcare. Post-Hoc Analyses ING112276 (SPRING-1 Study). 2014.
43. ViiV Healthcare. Post-Hoc Analyses ING114467 (SINGLE Study). 2014.
44. ViiV Healthcare. Post-Hoc Analyses ING111762 (SAILING Study). 2014.
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. ViiV Healthcare. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dolutegravir (Tivicay). Modul 4A. Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Stand: 07.02.2014. 2014.

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	30.06.2014	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 2008 (EMBASE Alert) bzw. 1974 (EMBASE)	
Suchfilter	Filter für RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EA08; EM74	24851053
2	CT HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION OR CT D HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS	136235
3	CT D ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME	129957
4	HIV OR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS OR ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME OR AIDS	439564
5	2 OR 3 OR 4	439564
6	CT=DOLUTEGRAVIR?	289
7	DOLUTEGRAVIR?	280
8	##GSK1349572# OR ##GSK 1349572#	110
9	TIVICAY OR DTG OR TRIUMEQ	1151
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	1419
11	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	907131
12	PLACEBO?	330998
13	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	149717
14	11 OR 12 OR 13	1116699
15	5 AND 10 AND 14	69
16	check duplicates: unique in s=15; state=update	49

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	30.06.2014	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1960	
Suchfilter	Filter für RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	23889346
2	CT D HIV INFECTION# OR CT D HIV	253017
3	CT D ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME	72188
4	HIV OR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS OR ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME OR AIDS	347728
5	2 OR 3 OR 4	348206
6	TE=DOLUTEGRAVIR?	59
7	DOLUTEGRAVIR?	136
8	##GSK1349572# OR ##GSK 1349572#	42
9	TIVICAY OR DTG OR TRIUMEQ	929
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	1034
11	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	366974
12	RANDOMIZED OR RANDOMISED	582119
13	PLACEBO	158745
14	CT=RANDOMIZED?	164415
15	CT=PLACEBO?	34598
16	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	712048
17	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3894993
18	16 NOT 17	681035
19	5 AND 10 AND 18	26
20	check duplicates: unique in s=19; state=update	10

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	30.06.2014	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung: ab 1993	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	780967
2	CT D HIV INFECTION# OR CT D HIV	6939
3	CT D ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME	1093
4	HIV OR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS OR ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME OR AIDS	11502
5	2 OR 3 OR 4	11547
6	CT=DOLUTEGRAVIR?	3
7	DOLUTEGRAVIR?	16
8	##GSK1349572# OR ##GSK 1349572#	12
9	TIVICAY OR DTG OR TRIUMEQ	15
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	30
11	5 AND 10	21
12	check duplicates: unique in s=11	21

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

Nicht relevant, da nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht wurde.

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	01.07.2014
Suchstrategie	(HIV OR Aids OR "human immunodeficiency virus") [condition] AND (dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg OR Triumeq) [intervention]
Treffer	50 (advanced search)

Studienregister	WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	30.06.2014
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR gsk 1349572 OR tivicay OR dtg OR TRIUMEQ
Treffer	71 (basic search)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	30.06.2014
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR tivicay OR dtg OR TRIUMEQ
Treffer	14

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	30.06.2014
Suchstrategie	dolutegravir? [Textfelder] ODER ?gsk1349572? [Textfelder] ODER tivicay [Textfelder] ODER dtg [Textfelder] ODER TRIUMEQ [Textfelder]
Treffer	4

Studienregister	Studienregister von GlaxoSmithKline
Internetadresse	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/
Datum der Suche	02.07.2014
Suchstrategie	dolutegravir OR GSK1349572 OR GSK1349572/abacavir/lamivudine
Treffer	51

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

Nicht relevant, da nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht wurde.

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

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1	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(Suppl 4), O50.	A6
2	Fantauzzi, A., Ombretta, T., Mezzaroma, I. Potential benefit of dolutegravir once daily: Efficacy and safety. HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2013, 5, 29-40.	A5

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt wurden.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht wurde.

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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824 .	A3
12	ClinicalTrials.gov. Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study. [eingesehen am 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565 .	A1
14	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Relative Bioavailability Study. [eingesehen am 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925 .	A3
16	ClinicalTrials.gov. Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. [eingesehen am 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861 .	A3
23	ClinicalTrials.gov. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. [eingesehen am 01.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099 .	A3
24	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. [eingesehen am 01.07.2014]. 2008. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735 .	A3
25	ClinicalTrials.gov. Dolutegravir Expanded Access Study. [eingesehen am 01.07.2014]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873 .	A5
26	ClinicalTrials.gov. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. [eingesehen am 01.07.2014]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790 .	A4
27	ClinicalTrials.gov. Dolutegravir Renal Impairment Study. [eingesehen am 01.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716 .	A5
28	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Hepatic Impairment Study. [eingesehen am 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 2012. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995 .	A1
30	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. [eingesehen am 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993 .	A3
32	ClinicalTrials.gov. Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 01.07.2014]. 2013. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771 .	A1

33	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. [eingesehen am 01.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065 .	A3
34	ClinicalTrials.gov. GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. [eingesehen am 01.07.2014]. 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 01.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315 .	A1
36	ClinicalTrials.gov. Compassionate Use of Dolutegravir and Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection. [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819 .	A2, A5
37	ClinicalTrials.gov. Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD). [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767 .	A4
38	ClinicalTrials.gov. Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG). [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837 .	A3, A4
39	ClinicalTrials.gov. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen. [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131025 .	A4
40	ClinicalTrials.gov. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen. [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987 .	A4
41	ClinicalTrials.gov. Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS). [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834 .	A3, A4
42	ClinicalTrials.gov. Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374 .	A1
43	ClinicalTrials.gov. A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany. [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386 .	A5

44	ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808 .	A1
45	ClinicalTrials.gov. ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection. [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593 .	A4
46	ClinicalTrials.gov. Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795 .	A2, A4
47	ClinicalTrials.gov. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir or Cobicistat-boosted Darunavir in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects. [eingesehen am: 01.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924 .	A2, A4
48	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 30.06.2014]. 2012. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20 .	A5
49	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 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11 .	A3
50	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 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86 .	A3
51	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 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87 .	A5

52	EU Clinical Trials Register. A GSK1349572 Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance. 2011-001646-16 [eingesehen am 30.06.2014]. 2012. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16 .	A5
53	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 30.06.2014]. 2009. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37 .	A5
54	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 30.06.2014]. 2013. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85 .	A3
55	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 30.06.2014]. 2013. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34 .	A4
56	EU Clinical Trials Register. Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir. [eingesehen am: 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36 .	A5
57	EU Clinical Trials Register. An open label study examining the efficacy and cardiovascular risk of immediate versus deferred switch from a boosted PI to dolutegravir (DTG) in HIV infected patients with stable virological supp. [eingesehen am: 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39 .	A3
58	EU Clinical Trials Register. ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women. [eingesehen am: 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11 .	A4

59	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 02.07.2014]. 2008. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111405#ps .	A2
60	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 02.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111521#ps .	A3
61	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 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111602#ps .	A1
62	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 02.07.2014]. 2008. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111603#ps .	A2
63	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open Label, Single Sequence, Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK1349572 and Tenofovir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING111604). [eingesehen am 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111604#ps .	A1
64	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 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111853#ps .	A1
65	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 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111854#ps .	A1
66	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 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111855#ps .	A1

67	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 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111856#ps .	A3
68	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 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112574#ps .	A5
69	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 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112934#ps .	A1, A3
70	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 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112941#ps .	A1, A2, A3
71	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 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112961#ps .	A5
72	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 02.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113068#ps .	A1, A3
73	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 02.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113086#ps .	A3
74	GlaxoSmithKline. An Open-Label, Single Sequence, Three-Period Drug Interaction Study of GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in	A1

	Healthy Adult Subjects (ING113096). [eingesehen am 02.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113096#ps .	
75	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 02.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113097#ps .	A1
76	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 02.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113099#ps .	A1
77	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 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113125#ps .	A1
78	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 02.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113674#ps .	A1
79	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 02.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114005#ps .	A1
80	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 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114556#ps .	A1
81	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 02.07.2014]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114580#ps .	A1, A3

82	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 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114581#ps .	A1, A3
83	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 02.07.2014]. 2010. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114819#ps .	A1
84	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 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114915#ps .	A3
85	GlaxoSmithKline. A GSK1349572 Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance. [eingesehen am 02.07.2014]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114916#ps .	A5
86	GlaxoSmithKline. An Open-Label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. [eingesehen am 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115381#ps .	A1
87	GlaxoSmithKline. An Adaptive, Two part, Two period, Single Sequence, Drug Interaction Study between Dolutegravir 50 mg and Prednisone in Adult Healthy Volunteers . [eingesehen am 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115696#ps .	A1
88	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 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115698#ps .	A1

89	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 02.07.2014]. 2011. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116070#ps .	A5
90	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 02.07.2014]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116265#ps .	A5
91	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 02.07.2014]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116529#ps .	A6
92	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 02.07.2014]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116898#ps .	A1
93	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 02.07.2014]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200116#ps .	A5
94	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 02.07.2014]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200901#ps .	A1
95	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 02.07.2014]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/ING111207#ps .	A1

96	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 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/ING111322#ps .	A1, A3
97	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 02.07.2014]. 2012. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115697#ps .	A1, A3
98	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 02.07.2014]. 2013. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117172#ps .	A3
99	GlaxoSmithKline. ING117175: a Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir or efavirenz each administered with two NRTIs in HIV-1-infected antiretroviral therapy-naïve adults starting treatment for rifampicin-sensitive tuberculosis. [eingesehen am 02.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117175#ps .	A4
100	GlaxoSmithKline. A prospective, non-interventional study of the use of dolutegravir as part of combination antiretroviral therapy in routine daily practice in Germany (DOL-ART). [eingesehen am 02.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201067#ps .	A5
101	GlaxoSmithKline. A Phase 1, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir and Daclatasvir in Healthy Adult Subjects. [eingesehen am 02.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201102#ps .	A1
102	GlaxoSmithKline. 201147: a Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety, efficacy, and tolerability of switching to a fixed-dose combination of abacavir/dolutegravir/ lamivudine from current antiretroviral regimen compared with continuation of the current antiretroviral regimen in HIV-1 infected adults who are virologically suppressed, The STRIVING Study. [eingesehen am 02.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201147#ps .	A4

103	GlaxoSmithKline. A Phase I, open label, parallel group, three period, fixed sequence crossover study to evaluate the effect of dolutegravir on metformin pharmacokinetics in healthy adult subjects. [eingesehen am 02.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201167#ps .	A1
104	GlaxoSmithKline. PRJ2203: A Prospective Observational Cohort Study to Monitor Occurrence of Hypersensitivity Reaction and Hepatotoxicity in Patients Receiving Dolutegravir. [eingesehen am 02.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201177#ps .	A5
105	GlaxoSmithKline. An Exploratory Meta-Analysis of the Efficacy of Dolutegravir across Subgroups. [eingesehen am 02.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201398#ps .	A3, A5
106	GlaxoSmithKline. ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women. [eingesehen am 02.07.2014]. 2014. verfügbar unter: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200336#ps .	A4
107	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 02.07.2014]. 2009. verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Suche nach gsk1349572].	A3
108	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 30.06.2014]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01966822 .	A5
109	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 30.06.2014]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01910402 .	A5
110	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 30.06.2014]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-000547-85-ES .	A5
111	WHO. Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam.	A1

	NCT01827540 [eingesehen am 30.06.2014]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01827540 .	
112	WHO. A GSK1349572 Open Label Protocol for HIV infected, Adult Patients with Integrase Resistance - Expanded Access Programme. EUCTR2011-001646-16 [eingesehen am 30.06.2014]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001646-16-IT .	A5
113	WHO. Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet. NCT01622790 [eingesehen am 30.06.2014]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01622790 .	A3
114	WHO. Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elivitegravir. NCT01568892 [eingesehen am 30.06.2014]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01568892 .	A6
115	WHO. A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697). NCT01563328 [eingesehen am 30.06.2014]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01563328 .	A3
116	WHO. Dolutegravir Expanded Access Study. NCT01536873 [eingesehen am 30.06.2014]. 2012. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01536873 .	A5
117	WHO. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol. NCT01498861 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01498861 .	A3
118	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 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01499199 .	A3
119	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 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003629-86-ES .	A3
120	WHO. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects. NCT01467531 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01467531 .	A3
121	WHO. Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study. NCT01467518 [eingesehen am 30.06.2014].	A3

	2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01467518 .	
122	WHO. GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects. NCT01459315 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01459315 .	A5
123	WHO. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. NCT01449929 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01449929 .	A3
124	WHO. Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone. NCT01425099 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01425099 .	A3
125	WHO. GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects. NCT01404806 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01404806 .	A5
126	WHO. Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. NCT01382238 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01382238 .	A1
127	WHO. Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets. NCT01366547 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01366547 .	A3
128	WHO. Dolutegravir Renal Impairment Study. NCT01353716 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01353716 .	A5
129	WHO. Study to test a new drug dolutegravir for HIV patients with raltegravir or elvitegravir failure. EUCTR2009-017951-87 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017951-87-PT .	A5
130	WHO. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects. NCT01332565 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01332565 .	A5
131	WHO. A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen. NCT01328041 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01328041 .	A5

132	WHO. Safety of and Immune Response to GSK1349572 in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents. NCT01302847 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01302847 .	A1, A5
133	WHO. A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. NCT01283100 [eingesehen am 30.06.2014]. 2011. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01283100 .	A1
134	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 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01231542 .	A1, A3
135	WHO. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. NCT01227824 [eingesehen am 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01227824 .	A3
136	WHO. GSK1349572 Hepatic Impairment Study. NCT01231529 [eingesehen am 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01231529 .	A5
137	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 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01214993 .	A3
138	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir. NCT01209065 [eingesehen am 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01209065 .	A3
139	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 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017950-11-ES .	A3
140	WHO. GSK1349572 Relative Bioavailability Study. NCT01098513 [eingesehen am 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098513 .	A3
141	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. NCT01098526 [eingesehen am 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01098526 .	A3
142	WHO. Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers. NCT01068925 [eingesehen am 30.06.2014]. 2010. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01068925 .	A1

143	WHO. Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572. NCT00996021 [eingesehen am 30.06.2014]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00996021 .	A5
144	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 30.06.2014]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00950859 .	A5
145	WHO. GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study. NCT00942136 [eingesehen am 30.06.2014]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00942136 .	A5
146	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 30.06.2014]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010270-37-ES .	A5
147	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir. NCT00883935 [eingesehen am 30.06.2014]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00883935 .	A3
148	WHO. GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir. NCT00867152 [eingesehen am 30.06.2014]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00867152 .	A3
149	WHO. A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572. NCT00858455 [eingesehen am 30.06.2014]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00858455 .	A3
150	WHO. GSK1349572 Mass Balance Study. NCT00828763 [eingesehen am 30.06.2014]. 2009. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00828763 .	A5
151	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine. NCT00774111 [eingesehen am 30.06.2014]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00774111 .	A3
152	WHO. GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors. NCT00774735 [eingesehen am 30.06.2014]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00774735 .	A3
153	WHO. GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir. NCT00726336 [eingesehen am 30.06.2014]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00726336 .	A3
154	WHO. Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults. NCT00708110 [eingesehen am 30.06.2014]. 2008.	A3, A6

	verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00708110 .	
155	WHO. GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study. NCT00631592 [eingesehen am 30.06.2014]. 2008. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00631592 .	A3
156	WHO. GSK1349572 First Time in Human Study. NCT00555035 [eingesehen am 30.06.2014]. 2007. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00555035 .	A1
157	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 30.06.2014]. 2005. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00151541 .	A2
158	WHO. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen. NCT02131025. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02131025 .	A4
159	WHO. CV risk in HIV patients switching from a boosted PI to DTG. EUCTR2013-003704-39-ES. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003704-39-ES .	A3
160	WHO. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen. NCT02105987. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02105987 .	A4
161	WHO. Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG). NCT02098837. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02098837 .	A3, A4
162	WHO. A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women. EUCTR2013-003527-11-ES. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003527-11-ES .	A4
163	WHO. Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects. NCT02082808. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02082808 .	A1

164	WHO. ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection. NCT02075593. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02075593 .	A4
165	WHO. A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany. NCT02076386. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02076386 .	A5
166	WHO. Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS). NCT02069834. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02069834 .	A3, A4
167	WHO. Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD). NCT02067767. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02067767 .	A4
168	WHO. Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. NCT02064374. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02064374 .	A1
169	WHO. Compassionate Use of Dolutegravir and Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection. NCT02028819. [eingesehen am 30.06.2014]. 2014. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02028819 .	A2, A5
170	WHO. Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir. EUCTR2013-003243-36-ES. [eingesehen am 30.06.2014]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003243-36-ES .	A5
171	WHO. Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects. NCT01967771. [eingesehen am 30.06.2014]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01967771 .	A1, A3
172	WHO. Study to compare a standard HIV regimen with dolutegravir/abacavir/lamivudine in women. EUCTR2012-005823-34-IT. [eingesehen am 30.06.2014]. 2013. verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005823-34-IT .	A4

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt wurden.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht wurde.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-327 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-327 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-327 (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 Prüfärzte 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.

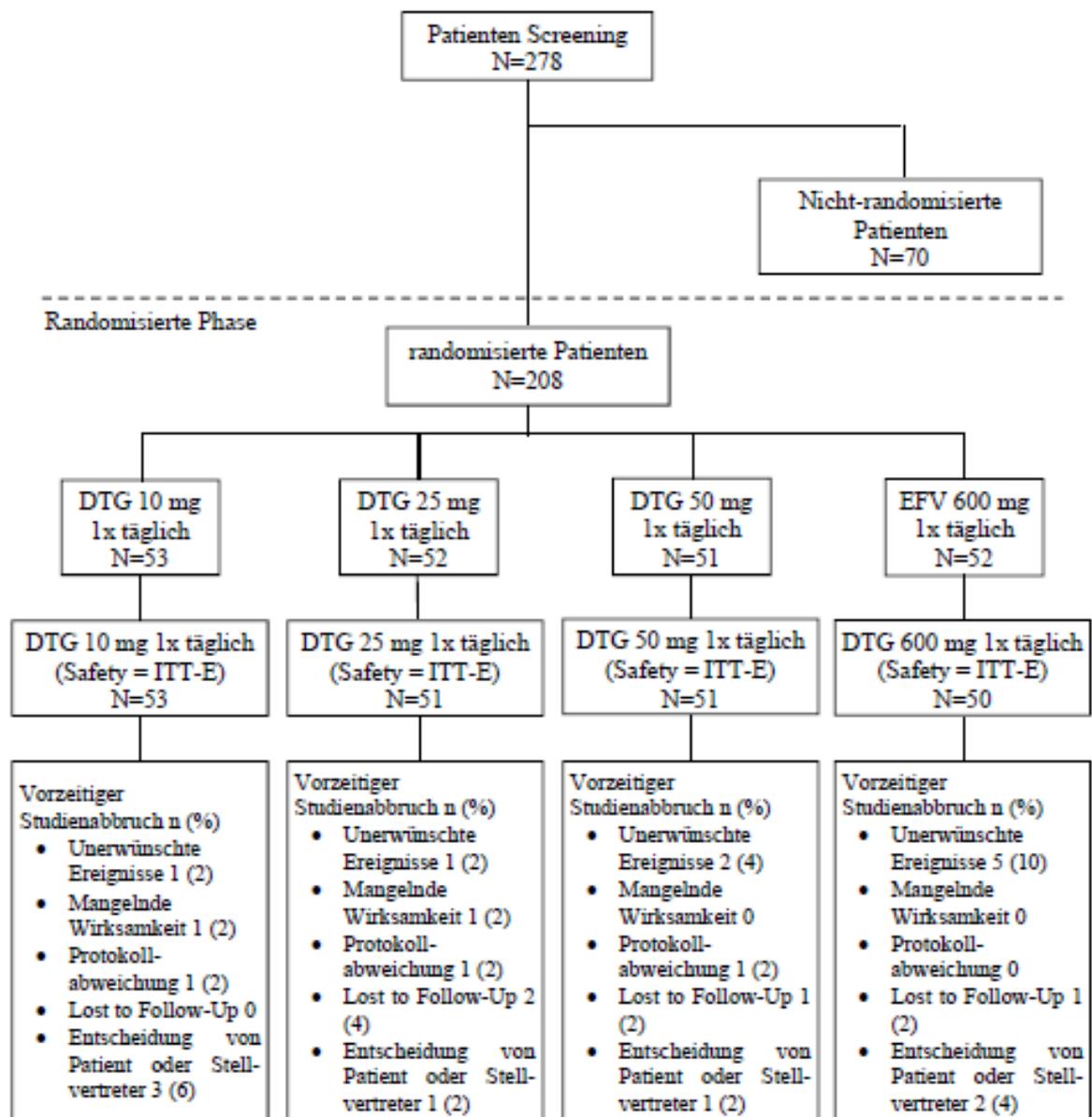


Abbildung 56: Flowchart der Phase IIb-Studie ING112276 (SPRING-1)

Tabelle 4-328 (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 <p>Amendment 6 (06.11.2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Länderspezifische Erweiterung der open-label Phase über Woche 144 hinaus für Patienten in UK.
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.

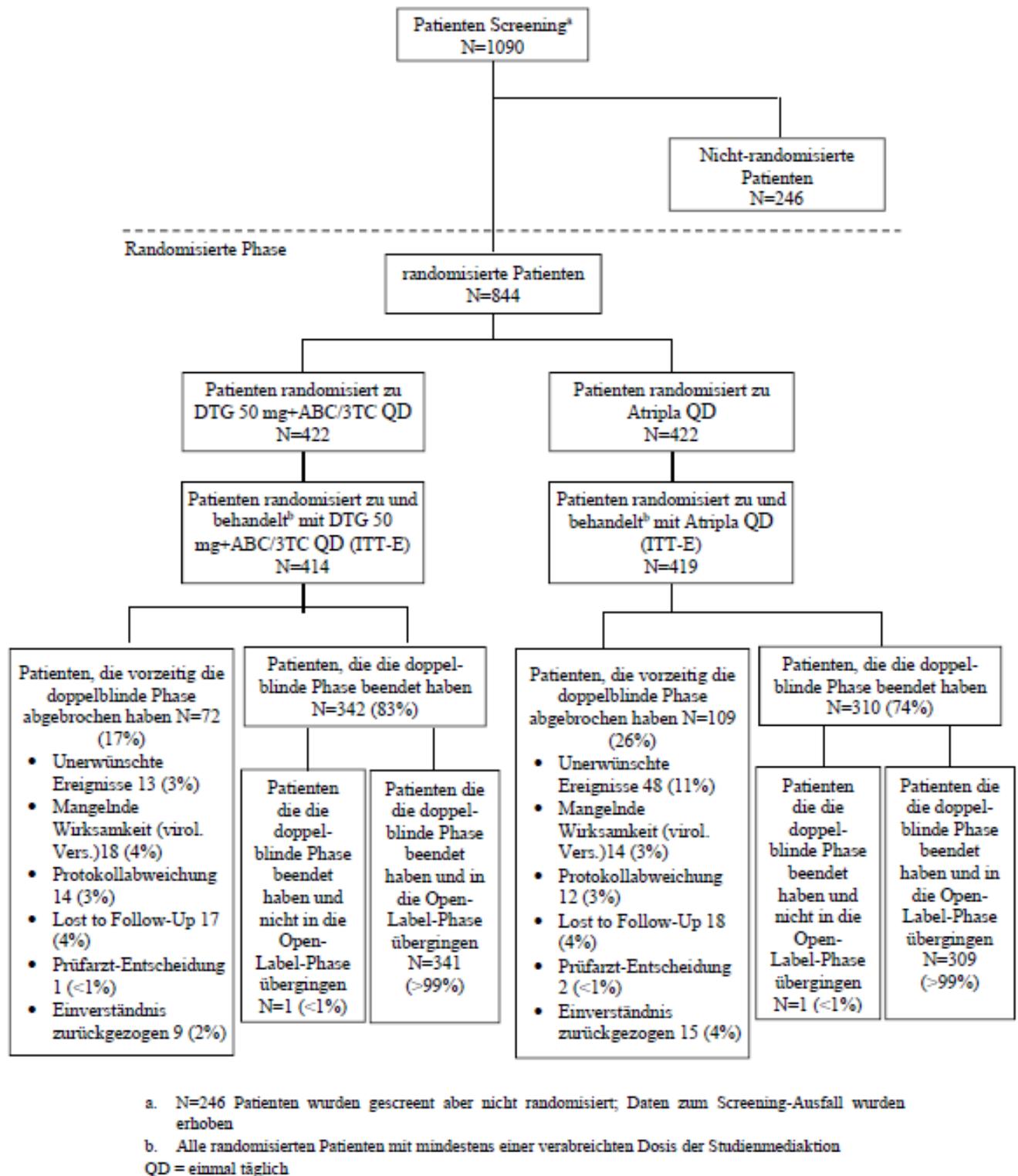


Abbildung 57: Flowchart der Phase III-Studie ING114467 (SINGLE)

Tabelle 4-329 (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.	<p>Behandlungsarm A:</p> <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 <p>Behandlungsarm B:</p> <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.

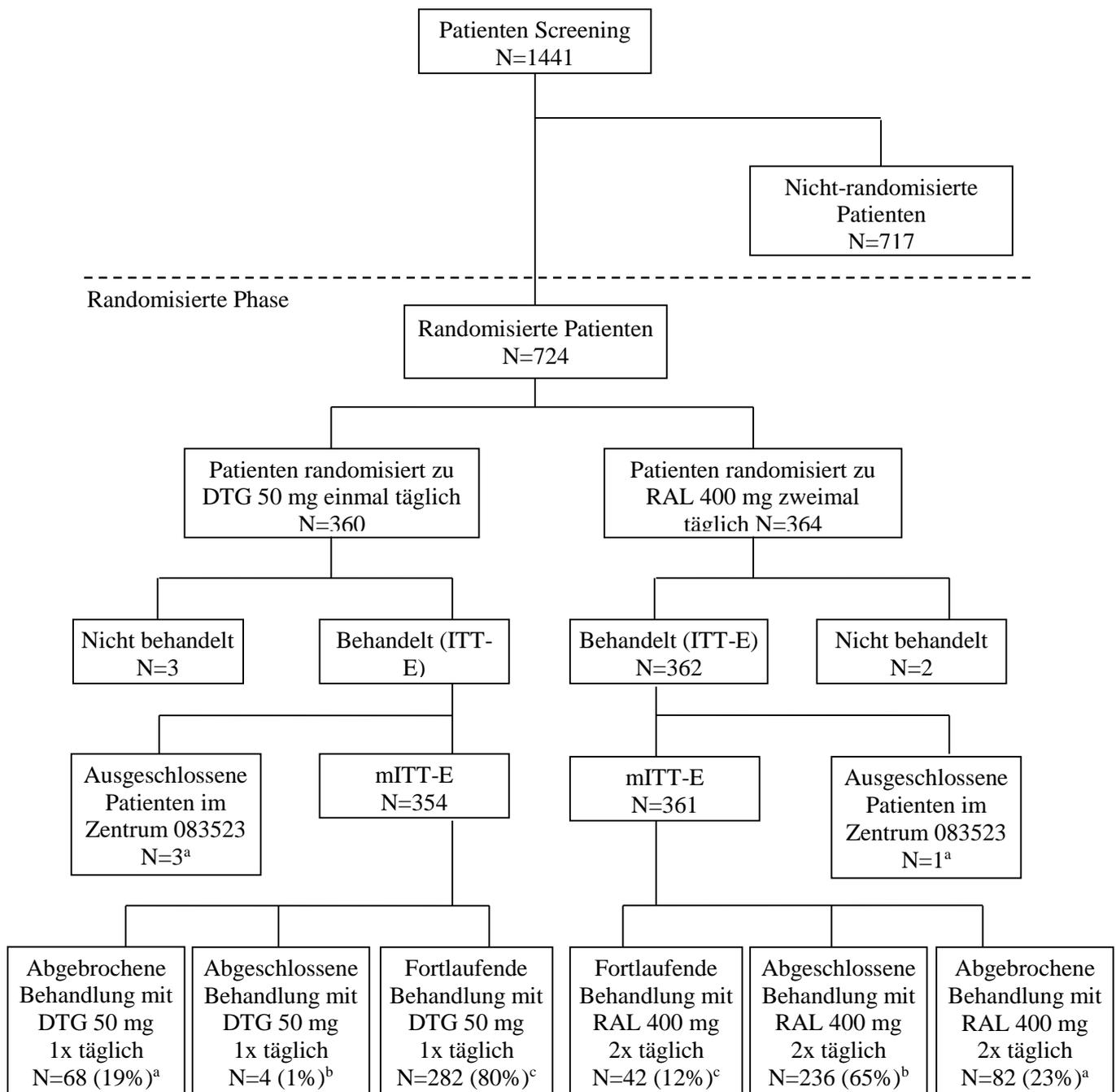
Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen wurden oral (Tabletten) eingenommen.
12	Statistische Methoden	

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"> <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 58: Flowchart der Phase III-Studie ING111762 (SAILING)

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 4-330 (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 (³³ 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:

Es handelt sich um eine zentral randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde mittels validierter Software durchgeführt, und die Geheimhaltung der Zuteilung war bis zum Studienende gewährleistet.

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 Verzerrungspotential 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

Endpunkte:

- 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 bis 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 (Grad 3 oder 4) bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten bis Woche 96
- Gastrointestinale Störungen bis Woche 48
- Gastrointestinale Störungen bis Woche 96
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96
- Hautausschlag bis Woche 48
- Hautausschlag bis Woche 96
- Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96
- Renale Störungen bis Woche 48
- Renale Störungen bis Woche 96
- Torsade de Pointes bis Woche 48
- Torsade de Pointes bis Woche 96
- ZNS Störungen bis Woche 48
- ZNS Störungen bis Woche 96
- Psychiatrische Störungen bis Woche 48
- Psychiatrische Störungen bis Woche 96
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96
- Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96
- Neoplasmen bis Woche 48
- Neoplasmen bis 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 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.

Tabelle 4-331 (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 (³⁷ ViiV Healthcare 2013)	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine zentral randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde mittels validierter Software durchgeführt, und die Geheimhaltung der Zuteilung war bis zum Studienende gewährleistet.

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

Endpunkte:

- **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 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 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.

Endpunkte:

- **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 (Grad 3 oder 4) bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten bis Woche 96
- Gastrointestinale Störungen bis Woche 48
- Gastrointestinale Störungen bis Woche 96
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96
- Hautausschlag bis Woche 48
- Hautausschlag bis Woche 96
- Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96
- Renale Störungen bis Woche 48
- Renale Störungen bis Woche 96
- Torsade de Pointes bis Woche 48
- Torsade de Pointes bis Woche 96
- ZNS Störungen bis Woche 48
- ZNS Störungen bis Woche 96
- Psychiatrische Störungen bis Woche 48
- Psychiatrische Störungen bis Woche 96
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96
- Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96
- Neoplasmen bis Woche 48
- Neoplasmen bis 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 4-332 (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)	C

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:

Es handelt sich um eine zentral randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde mittels validierter Software durchgeführt, und die Geheimhaltung der Zuteilung war bis zum Studienende gewährleistet.

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

Endpunkte:

- 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 bis 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.

Endpunkte:

- **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 (Grad 3 oder 4) bis Woche 48
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (ohne tödliche) bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten bis Woche 48
- Gastrointestinale Störungen bis Woche 48
- Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48
- Hautausschlag bis Woche 48
- Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48
- Renale Störungen bis Woche 48
- Torsade de Pointes bis Woche 48
- ZNS Störungen bis Woche 48
- Psychiatrische Störungen bis Woche 48
- Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48
- Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48
- Neoplasmen bis Woche 48

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.

Anhang 4-G: Liste der Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktionen als Effektschätzer für dichotome Endpunkte

In folgender Tabelle sind als zusätzliche Effektschätzer für dichotome Endpunkte die Odds Ratios und die absoluten Risikoreduktionen angegeben. Diese dienen (entsprechend der Vorgabe durch Anlage II der Verfahrensordnung) als Ergänzung zu den Relativen Risiken, die im Hauptteil von Modul 4 angegeben sind. Die zusätzlichen Effektschätzer werden jeweils für die Gesamtpopulation der Studien SPRING-1 und SINGLE angegeben.

Tabelle 4-333 (Anhang): Odds Ratio und absolute Risikoreduktion für dichotome Endpunkte

	Odds Ratio				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	0,81	0,22	3,03	0,757	-0,04	-0,27	0,19	0,764
SINGLE	1,74	1,19	2,56	0,004	0,07	0,02	0,12	0,004
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96								
SPRING-1	2,92	0,59	14,44	0,190	0,16	-0,04	0,36	0,107
SINGLE	1,44	1,06	1,97	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	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	3,04	0,12	74,93	0,496	0,002	-0,004	0,009	0,477
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	3,04	0,12	74,93	0,496	0,002	-0,004	0,009	0,477
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	0,09	0,01	1,65	0,105	-0,01	-0,02	-0,001	0,040
Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	0,07	0,004	1,17	0,064	-0,02	-0,03	-0,004	0,012
Mortalität bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	0,20	0,01	4,21	0,302	-0,005	-0,01	0,003	0,247
Mortalität bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	0,20	0,01	4,21	0,302	-0,005	-0,01	0,003	0,247
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 48								
SPRING-1	2,09	0,32	13,71	0,443	0,06	-0,11	0,22	0,498
SINGLE	0,60	0,40	0,90	0,014	-0,06	-0,10	-0,01	0,013
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) bis Woche 96								
SPRING-1	3,36	0,61	18,52	0,165	0,12	-0,08	0,31	0,236
SINGLE	0,65	0,45	0,93	0,020	-0,06	-0,11	-0,01	0,019
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 (ohne tödliche)								

SPRING-1	1,53	0,25	9,23	0,641	0,04	-0,13	0,21	0,665
SINGLE	1,11	0,68	1,81	0,671	0,01	-0,03	0,05	0,671
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 (ohne tödliche)								
SPRING-1	0,82	0,15	4,38	0,816	-0,02	-0,20	0,16	0,809
SINGLE	0,88	0,57	1,35	0,552	-0,01	-0,06	0,03	0,552
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch führten								
SPRING-1	0,72	0,07	6,92	0,775	-0,02	-0,16	0,11	0,758
SINGLE	0,22	0,11	0,45	<0,001	-0,08	-0,11	-0,04	<0,001
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Studienabbruch führten								
SPRING-1	0,56	0,06	5,19	0,612	-0,04	-0,18	0,10	0,563
SINGLE	0,25	0,13	0,45	<0,001	-0,09	-0,13	-0,05	<0,001
Gastrointestinale Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	1,84	0,60	5,57	0,284	0,15	-0,12	0,42	0,283
SINGLE	0,98	0,75	1,29	0,899	-0,004	-0,07	0,06	0,899
Gastrointestinale Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	1,55	0,51	4,69	0,435	0,11	-0,16	0,38	0,434
SINGLE	1,02	0,78	1,34	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	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	0,40	0,08	2,08	0,278	-0,01	-0,02	0,01	0,260
Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	0,40	0,08	2,08	0,278	-0,01	-0,02	0,01	0,260
Hautausschlag bis Woche 48								
SPRING-1	0,20	0,01	3,66	0,275	-0,12	-0,24	-0,001	0,048
SINGLE	0,27	0,16	0,44	<0,001	-0,12	-0,16	-0,07	<0,001
Hautausschlag bis Woche 96								
SPRING-1	0,14	0,01	2,61	0,189	-0,16	-0,29	-0,03	0,014
SINGLE	0,35	0,22	0,55	<0,001	-0,11	-0,15	-0,06	<0,001
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,39	0,02	7,89	0,538	-0,06	-0,16	0,04	0,253
SINGLE	0,33	0,12	0,91	0,033	-0,02	-0,04	-0,003	0,025
Hepatobiliäre Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,24	0,01	4,50	0,337	-0,10	-0,21	0,01	0,086
SINGLE	0,41	0,17	0,99	0,048	-0,02	-0,05	-0,001	0,040
Renale Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	1,70	0,40	7,14	0,472	0,005	-0,01	0,02	0,467
Renale Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	1,22	0,37	4,02	0,747	0,003	-0,01	0,02	0,746
Torsade de Pointes bis Woche 48								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000

SINGLE	1,16	0,42	3,23	0,777	0,003	-0,02	0,02	0,777
Torsade de Pointes bis Woche 96								
SPRING-1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,00	-0,08	0,08	1,000
SINGLE	0,50	0,15	1,68	0,262	-0,01	-0,03	0,01	0,252
ZNS Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,20	0,04	0,97	0,046	-0,28	-0,49	-0,08	0,007
SINGLE	0,36	0,27	0,48	<0,001	-0,24	-0,30	-0,17	<0,001
ZNS Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,18	0,04	0,89	0,036	-0,30	-0,51	-0,10	0,004
SINGLE	0,36	0,27	0,47	<0,001	-0,24	-0,31	-0,18	<0,001
Psychiatrische Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,55	0,14	2,22	0,401	-0,10	-0,32	0,12	0,356
SINGLE	0,65	0,49	0,86	0,003	-0,10	-0,16	-0,03	0,003
Psychiatrische Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,35	0,09	1,38	0,133	-0,20	-0,43	0,02	0,077
SINGLE	0,72	0,55	0,96	0,023	-0,08	-0,14	-0,01	0,022
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 48								
SPRING-1	0,86	0,21	3,57	0,832	-0,02	-0,24	0,19	0,828
SINGLE	1,05	0,74	1,47	0,795	0,01	-0,05	0,06	0,795
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bis Woche 96								
SPRING-1	0,68	0,17	2,77	0,589	-0,06	-0,28	0,15	0,565
SINGLE	1,25	0,91	1,72	0,164	0,04	-0,02	0,10	0,164
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 48								
SPRING-1	0,94	0,04	24,24	0,972	-0,02	-0,11	0,07	0,660
SINGLE	1,53	0,54	4,34	0,42	0,01	-0,01	0,03	0,421
Kardiovaskuläre Störungen bis Woche 96								
SPRING-1	0,94	0,04	24,24	0,972	-0,02	-0,11	0,07	0,660
SINGLE	1,40	0,56	3,52	0,472	0,01	-0,01	0,03	0,470
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48								
SPRING-1	6,53	0,55	77,17	0,136	0,10	-0,06	0,26	0,226
SINGLE	0,58	0,34	1,0004	0,0502	-0,04	-0,07	-0,01	0,047
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 96								
SPRING-1	3,20	0,41	24,71	0,265	0,08	-0,08	0,24	0,349
SINGLE	0,96	0,61	1,51	0,861	-0,004	-0,04	0,04	0,861
Neoplasmen bis Woche 48								
SPRING-1	16,29	0,74	357,74	0,077	0,12	-0,04	0,28	0,155
SINGLE	0,89	0,51	1,58	0,697	-0,01	-0,04	0,03	0,697
Neoplasmen bis Woche 96								
SPRING-1	16,29	0,74	357,74	0,077	0,12	-0,04	0,28	0,155
SINGLE	1,01	0,64	1,62	0,956	0,001	-0,04	0,04	0,956

Abkürzung: n.d. = nicht definiert