

IQWiG-Berichte – Nr. 536

# **Dolutegravir (HIV-Infektion) –**

## **Addendum zum Auftrag A17-11**

### **Addendum**

Auftrag: A17-37  
Version: 1.0  
Stand: 30.08.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Dolutegravir (HIV-Infektion) – Addendum zum Auftrag A17-11

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

10.08.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-37

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Ulrike Seay
- Christoph Schürmann
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Dolutegravir, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

**Keywords:** Dolutegravir, HIV Infections, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Fragestellung 1: therapienaive Kinder im Alter von <math>\geq 6</math> bis <math>&lt; 12</math> Jahren.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Fragestellung 2: vorbehandelte Kinder im Alter von <math>\geq 6</math> bis <math>&lt; 12</math> Jahren .....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>4</b>
<b>Anhang A – Fragestellung 1: therapienaive Kinder .....</b>	<b>5</b>
<b>Anhang B – Fragestellung 2: vorbehandelte Kinder .....</b>	<b>6</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schwere UE Grad 3–4 (DAIDS) in den Studien zu Dolutegravir und Raltegravir bei Kindern ( $\geq 6$ bis $< 12$ Jahre) und Erwachsenen .....	6

**Abbildungsverzeichnis****Seite**

Abbildung 1: Ergebnisse der Studie SPRING-1 – nicht vorbehandelte Patienten mit der Hintergrundtherapie Abacvir + Lamivudin – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU....	5
Abbildung 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU.....	7
Abbildung 3: Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) und IMPAACT (P1066) im Anwendungsgebiet auf Endpunktebene – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Acquired immunodeficiency Syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
CD4	Cluster of Differentiation 4
DAIDS	Division of AIDS
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.08.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-11 (Dolutegravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind, versucht, die Ergebnisse aus den Studien bei Erwachsenen auf die Zielpopulation Kinder zu übertragen. Allerdings war die konkrete Umsetzung unzureichend, weshalb sich kein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ableiten ließ.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zu Dossierbewertung [3] hat der pU weitere Daten vorgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Daten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### 2.1 Fragestellung 1: therapienaive Kinder im Alter von $\geq 6$ bis $< 12$ Jahren

In seinem Dossier hatte der pU keine Daten für Kinder vorgelegt, sondern versucht, die Ergebnisse der beiden Dolutegravir-Studien SPRING-1 und SINGLE bei therapienaiven Erwachsenen auf die Zielpopulation der Kinder zu übertragen. Die Studien SPRING-1 und SINGLE sind bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Dolutegravir bei Erwachsenen bekannt [4]. In diesen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurden die Patienten im Vergleichsarm mit der für therapienaive Erwachsene bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Diese stimmt nur in Teilen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder überein. Nur in der Studie SPRING-1 wurde ein geringer Anteil der erwachsenen Patienten mit der Sockeltherapie für Kinder (Abacavir + Lamivudin) behandelt (N = 17 im Dolutegravir-Arm und N = 16 im Efavirenz-Arm der Studie). Im Zuge des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen dieser Patienten vorgelegt [3]. Die vorgelegten Daten sind allerdings unvollständig. Zum einen sind die Patientencharakteristika nicht dargestellt. Zum anderen legt der pU nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen vor. Es fehlen Analysen für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3–4 (Division of AIDS [DAIDS]), psychiatrische Erkrankungen (System Organ Class [SOC]) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC).

Die vom pU vorgelegten Daten sind in Anhang A wie vorgelegt dargestellt.

Da es weiterhin keinerlei Daten für therapienaive Kinder im Anwendungsgebiet gibt, kann nicht geprüft werden, inwieweit sich Effekte bei Erwachsenen auf Kinder übertragen lassen.

### 2.2 Fragestellung 2: vorbehandelte Kinder im Alter von $\geq 6$ bis $< 12$ Jahren

Für die Ableitung eines Zusatznutzens versuchte der pU im Dossier, die Ergebnisse der Dolutegravir-Studie SAILING bei vorbehandelten Erwachsenen auf die Zielpopulation der Kinder im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren zu übertragen. Die Studie SAILING ist bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Dolutegravir bei Erwachsenen bekannt [4]. Für die Übertragung zog der pU zudem die Ergebnisse einer 1-armigen Studie zu Dolutegravir heran, die bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde (Studie IMPAACT P0193). Der Versuch des pU, die Ergebnisse der Studie SAILING auf Kinder zu übertragen, war unzureichend. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung A17-11 [1].

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Auswertungen der 1-armigen Raltegravir-Studie IMPAACT P1066 bei Kindern vorgelegt. Dem in der vorliegenden Fragestellung untersuchten Anwendungsgebiet entsprechen die Kinder in den Kohorten II A (N = 4) und II B (N = 13). Bereits mit seinem Dossier hatte der pU die Ergebnisse der Kohorte II A der Dolutegravir-Studie IMPAACT P0193 vorgelegt, in die ebenfalls die für die vorliegende Fragestellung relevante Population von Kindern eingeschlossen wurde. Der pU stellt in seiner Stellungnahme die Patientencharakteristika und Ergebnisse der beiden Kohorten II A und II B

der Studie IMPAACT P1066 und die der Kohorte II A der Studie IMPAACT P0193 deskriptiv dar.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der pU zeigt nicht, dass der Zusatznutzen von Dolutegravir bei Erwachsenen auf die 6 bis 12-jährigen Kinder übertragbar ist. Dies hat folgende Gründe:

- Es fehlt die Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der 1-armigen Studien IMPAACT P0193 (Dolutegravir) und IMPAACT P1066 (Raltegravir) bei Kindern mit denen der RCT SAILING bei Erwachsenen, über die ja erst eine Übertragbarkeit zu begründen wäre. Entsprechend fehlt auch eine kritische Auseinandersetzung mit den zu beobachtenden Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen. Bereits in der Dossierbewertung A17-11 wurde gezeigt, dass eine solche Auseinandersetzung mit den vom pU für Dolutegravir vorgelegten Studien gegen eine Übertragung der Studienergebnisse auf Kinder spricht [1].
- Darüber hinaus fehlt auch die Gegenüberstellung der Ergebnisse der 1-armigen Studien IMPAACT P0193 (Dolutegravir) und IMPAACT P1066 (Raltegravir) bei Kindern mit den Ergebnissen in den entsprechenden Armen der RCT SAILING bei Erwachsenen. Der in der Dossierbewertung A14-08 gezeigte Zusatznutzen von Dolutegravir beruht auf einem Vorteil von Dolutegravir für den Endpunkt schwere UE Grad 3–4 (DAIDS). Die in Tabelle 1 dargestellten Ereignisse für den Endpunkt schwere UE Grad 3–4 (DAIDS) stehen bei einer rein numerischen Betrachtung der Daten einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder entgegen.
- Der pU zeigt nicht, dass für die Kinder in den Studien IMPAACT P0193 und IMPAACT P1066 Integraseinhibitoren die erste Therapieoption im Sinne einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie darstellen (siehe auch Dossierbewertung A17-11) und deshalb Raltegravir eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie wäre.

Die vom pU nachgereichten Auswertungen sind in Anhang B Abbildung 2 und Abbildung 3 wie vorgelegt dargestellt.

### **2.3 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen aus der Dossierbewertung A17-11 nicht: Der Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir (HIV-Infektion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-11 [online]. 28.06.2017 [Zugriff: 05.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 518). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-11\\_Dolutegravir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-11_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. ViiV Healthcare. Dolutegravir (Tivicay): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 19.07.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/281/>.
3. ViiV Healthcare. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 514: Dolutegravir (HIV-Infektion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-11. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/281/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-08 [online]. 12.05.2014 [Zugriff: 18.05.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 221). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-08\\_Dolutegravir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
5. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Harzra R et al. IMPAACT 1093: dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children; 48-week results [online]. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 22.-25.02.2016; Boston, USA. 25.02.2016 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <http://www.croiconference.org/sessions/impact-1093-dolutegravir-6-12-year-old-hiv-infected-children-48-week-results>.

**Anhang A– Fragestellung 1: therapienaive Kinder**

Tabelle: Ergebnisse der Studie RCT ING112276 (Spring-1) auf Endpunktebene – nicht-vorbehandelte Patienten mit Hintergrundtherapie Abacavir /Lamivudin

Endpunkt	Parameter	Ergebnisse Dolutegravir 50 mg QD + Abacavir/Lamivudin Safety-Population (N=17)	Ergebnisse Efavirenz 600 mg + Abacavir/Lamivudin Safety-Population (N=16)
<b>Morbidität</b>			
Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) zu Woche 96	Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (%)	88%	73%
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 96 (Zellen/mm <sup>3</sup> )	Anzahl der Patienten	15	11
	Mittelwert (SD)	303,0 (207,71)	437,2 (156,44)
	Median (Min-Max)	254,0 (-4; 782)	445,0 (231; 815)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl* n (%)	16 (94)	16 (100)
	Relatives Risiko (95% KI)**	0,94 [0,84; 1,06]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Todesfälle)	Anzahl* n (%)	2 (12)	4 (25)
	Relatives Risiko (95% KI)**	0,47 [0,10; 2,23]	
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl* n (%)	1 (6)	4 (25)
	Relatives Risiko (95% KI)**	0,24 [0,03; 1,89]	
AIDS-definierte Ereignisse	Anzahl* n (%)	1 (6)	0
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>			
Hautausschlag	Anzahl* n (%)	0	3 (19)
Erkrankungen des Nervensystems	Anzahl* n (%)	2 (12)	8 (50)
	Relatives Risiko (95% KI)**	0,24 [0,06; 0,95]	
*Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis			
**Eigene Berechnung			

Abbildung 1: Ergebnisse der Studie SPRING-1 – nicht vorbehandelte Patienten mit der Hintergrundtherapie Abacvir + Lamivudin – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU

**Anhang B– Fragestellung 2: vorbehandelte Kinder**Tabelle 1: Schwere UE Grad 3–4 (DAIDS) in den Studien zu Dolutegravir und Raltegravir bei Kindern ( $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahre) und Erwachsenen

Studie Beobachtungsdauer	Dolutegravir		Raltegravir	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
SAILING (Erwachsene) <sup>a</sup> 48 Wochen	357	35 (9,8)	362	53 (14,6)
IMPAACT P1093 (Kinder) <sup>b</sup> Kohorte II A mindestens 24 Wochen <sup>c</sup>	23	2 (8,7)		
IMPAACT P1093 (Kinder) <sup>d</sup> Kohorte II A 48 Wochen	23	4 (17,4)		
IMPAACT P1066 (Kinder) <sup>b</sup> Kohorten II A und II B mindestens 48 Wochen	17			2 (11,8)

a: Angaben aus der Dossierbewertung A14-08 [4]  
b: vom pU mit der Stellungnahme vorgelegte Daten [3]  
c: Behandlungszeit mit der Studienmedikation bei 22 der 23 Patienten in Kohorte IIA mehr als 24 Wochen und bei 16 Patienten mehr als 48 Wochen (Angabe aus der Stellungnahme des pU)  
d: Daten aus einer Posterpublikation [5] im Dossier des pU  
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Anwendungsgebiet

Studie Gruppe Population	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht (w /m) N (%)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	Rasse		Ethnizität	
					n (%)	n (%)		
IMPAACT (P1093) Kohorte IIA AT Population	23	9,0 (2,0)	7 (30,4) 16 (69,6)	30,1 (10,4)	Asiate Hawaiianer Schwarz Weiß Mehr als eine Rasse Unbekannt	3 (13,0) 1 (4,3) 12 (52,2) 4 (17,4) 1 (4,3) 2 (8,7)	Hispanisch oder Latino Kein Hispanisch oder Latino Unbekannt	6 (26,1) 13 (56,5) 4 (17,4)
IMPAACT (P1066) Kohorte IIA Final Dose Population	4	10,0 (1,4)	1 (25,0) 3 (75,0)	NB	Schwarz oder afroamerikanisch Weiß	3 (75) 1 (25)	Hispanisch oder Latino	1 (25)
IMPAACT (P1066) Kohorte IIB Final Dose Population	13	8,8 (1,6)	6 (46,2) 7 (53,8)	NB	Schwarz oder afroamerikanisch Weiß	7 (53,8) 6 (46,2)	Hispanisch oder Latino	7 (53,8)
Quelle: <sup>20</sup> GSK, 2015 SAS Tabelle 7, SAS Tabelle 8; <sup>28</sup> Nachman, et al., 2013) NB = Nicht berichtet								

Abbildung 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU

Studie Gruppe Population	N	Plasma HIV RNA			CD4-Zellzahl		CD8-Zellzahl	
		Kopien/ml		log10 Kopien/ml Mittelwert (SD)	Zellen/mm3 Mittelwert (SD)	% Mittelwert (SD)	Zellen/mm3 Mittelwert (SD)	% Mittelwert (SD)
IMPAACT (P1093) Kohorte IIA AT Population	23	400 - <5.000	4 (17,4)	4,9 (1,0)	621,3 (376,2)	22,0 (11,6)	1345,2 (614,5)	50,8 (12,8)
	5.000 - <10.000	1 (4,3)						
	10.000 - <25.000	0 (0)						
	25.000 - <50.000	4 (17,4)						
	≥50.000	14 (60,9)						
IMPAACT (P1066) Kohorte IIA Final Dose Population	4	1.000 - ≤4.000	1 (25,0)	4,4 (0,6)	850,5 (509,5)	25,2 (8,7)	NB	NB
	>4.000 - ≤50.000	2 (50,0)						
	>50.000	1 (25,0)						
IMPAACT (P1066) Kohorte IIB Final Dose Population	13	1.000 - ≤4.000	1 (7,7)	4,2 (0,5)	577,9 (269,8)	29,1 (10,4)	NB	NB
	>4.000 - ≤50.000	9 (69,2)						
	>50.000	3 (23,0)						
Quelle: (20GSK, 2015 SAS Tabelle 8)								
NB = Nicht berichtet								

Abbildung 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) und IMPAACT (P1066) im Anwendungsgebiet auf Endpunktebene

Endpunkt	Parameter	Ergebnisse IMPAACT (P1093) Kohorte IIA AT Population (N=23)	Ergebnisse IMPAACT (P1066) Kohorte IIA Final Dose Population (N=4)	Ergebnisse IMPAACT (P1066) Kohorte IIB Final Dose Population (N=13)
<b>Mortalität</b>				
Todesfälle	Anzahl n (%)	0	0	0
<b>Morbidität</b>				
Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) zu Woche 24	Anzahl der Patienten mit virologischem Ansprechen Anteil Patienten (%) (95% Konfidenzintervall)	14 60,9% (38,5; 80,3)	2 50,0% (6,8; 93,2)	7 53,8% (25,1; 80,8)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 24	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (Zellen/mm <sup>3</sup> ) Mittelwert (95% Konfidenzintervall)	21 209,00 (-462,00-725,00) NB	4 NB -35,8 (-348,8; 277,3)	13 NB 143,4 (-12,9; 299,6)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 24	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (%) Mittelwert (95% Konfidenzintervall)	21 8,00 (-4,50-21,00) NB	4 NB 2,2 (-7,2; 11,5)	13 NB 0,8 (-3,6; 5,2)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 48	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (Zellen/mm <sup>3</sup> ) Mittelwert (95% Konfidenzintervall)	15 373,00 (-441,00-980,00) NB	4 NB 189,5 (-154,2; 533,2)	11 NB 76,8 (-85,3; 238,9)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 48	Anzahl der Patienten Median (Min-Max) (%) Mittelwert (95% Konfidenzintervall)	15 9,00 (-0,50-26,00) NB	4 NB 6,0 (-2,6; 14,6)	11 NB 1,6 (-2,7; 5,9)

Abbildung 3: Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) und IMPAACT (P1066) im Anwendungsgebiet auf Endpunktebene – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU

Endpunkt	Parameter	Ergebnisse IMPAACT (P1093) Kohorte IIA AT Population (N=23)	Ergebnisse IMPAACT (P1066) Kohorte IIA Final Dose Population (N=4)	Ergebnisse IMPAACT (P1066) Kohorte IIB Final Dose Population (N=13)
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	Patienten mit Resistenzen n (%) Mutation	1 (4,3) S230N*	NB	NB
<b>Unerwünschte Ereignisse***</b>				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl** n (%)	22 (95,7)	4 (100,0)	13 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4	Anzahl** n (%)	2 (8,7)	0 (0,0)	2 (15,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Anzahl** n (%)	3 (13,0)	0 (0,0)	2 (15,4)
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl** n (%)	0	0	0
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>				
Überempfindlichkeit und Hautausschlag:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)	NB	NB
Leber- und Gallenerkrankungen:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)	NB	NB
Psychiatrische Erkrankungen (einschließlich Suizidalität)	Anzahl** n (%)	3 (13,0)	NB	NB

Abbildung 3: Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) und IMPAACT (P1066) im Anwendungsgebiet auf Endpunktebene – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Fortsetzung)

Endpunkt	Parameter	Ergebnisse IMPAACT (P1093) Kohorte IIA AT Population (N=23)	Ergebnisse IMPAACT (P1066) Kohorte IIA Final Dose Population (N=4)	Ergebnisse IMPAACT (P1066) Kohorte IIB Final Dose Population (N=13)
Gastrointestinale Erkrankungen	Anzahl** n (%)	10 (43,5)	NB	NB
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Anzahl** n (%)	3 (13,0)	NB	NB
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Anzahl** n (%)	2 (8,7)	NB	NB
<p>*Mutation S230N wird als nicht resistenzvermittelnd eingestuft</p> <p>**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis</p> <p>*** <u>IMPAACT (P1093)</u>: Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis zum Datenschnitt am 14.02.2015 gemeldet wurde. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Behandlungszeit mit der Studienmedikation bei 22 der 23 Patienten in Kohorte IIA mehr als 24 Wochen und bei 16 Patienten mehr als 48 Wochen</p> <p><u>IMPAACT (P1066)</u>: Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis zum Datenschnitt am 07.02.2013 gemeldet wurde.</p> <p>NB = Nicht berichtet</p> <p>Quellen: <sup>20</sup>GSK, 2015;<sup>28</sup>Nachman, et al., 2013;<sup>30</sup>clinicaltrials.gov, 2017)</p>				

Abbildung 3: Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) und IMPAACT (P1066) im Anwendungsgebiet auf Endpunktebene – Tabelle aus nachgereichten Analysen des pU (Fortsetzung)