



IQWiG-Berichte – Nr. 831

Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-55
Version: 1.0
Stand: 30.10.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

04.07.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-55

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Janina Trauth, Medizinische Klinik II - SP Infektiologie, Justus-Liebig-Universität, Gießen

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Bent Müller
- Katharina Biester
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Dominik Schierbaum
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Dolutegravir, Lamivudin, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung, NCT02831673, NCT02831764, NCT02263326

Keywords: Dolutegravir, Lamivudine, HIV Infections, Benefit Assessment, NCT02831673, NCT02831764, NCT02263326

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	14
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	20
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	22
2.3.2.3 Ergebnisse.....	23
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	31
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	35
2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene	38
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	38
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	38
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	38
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	43
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	43
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	45
2.4.2.3 Ergebnisse.....	47
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	50
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	50

2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	50
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	52
2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien	52
2.5	Fragestellung 3: therapienaive Jugendliche	54
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	54
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	54
2.5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	55
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	55
2.6	Fragestellung 4: vorbehandelte Jugendliche	56
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	56
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	56
2.6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	56
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	56
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	57
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	58
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	58
2.8.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	59
2.8.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	60
2.8.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	60
2.8.3.2	Studienpool.....	61
2.8.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	62
2.8.4.1	Studiendesign und Population	62
2.8.4.2	Verzerrungspotenzial	62
2.8.4.3	Ergebnisse.....	63
2.8.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	63
2.8.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	65
2.8.4.3.3	Studienergebnisse.....	69
2.8.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	69
2.8.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	70
2.8.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	70
2.8.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	70
2.8.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	70
2.8.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	70

2.8.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	71
2.8.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	73
2.8.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	73
2.8.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	73
2.8.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	73
2.8.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	73
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	74
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	74
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	74
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	74
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	74
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	77
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	77
3.2.1	Behandlungsdauer	77
3.2.2	Verbrauch	78
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	78
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	78
3.2.6	Versorgungsanteile	79
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	79
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	80
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	80
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	80
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	82
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	83
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
5	Literatur	86
Anhang A – Metaanalysen (Fragestellung 1).....		90
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1).....		92

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DTG/3TC	4
Tabelle 3: DTG/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DTG/3TC	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene).....	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)	17
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene).....	19
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene).....	20
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene).....	22
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene).....	23
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)	25
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene).....	28
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)	33
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)	35
Tabelle 16: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene)	38
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene).....	39
Tabelle 18: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene)	40
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene)	42
Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene)	43
Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene).....	45

Tabelle 22: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene)	46
Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene)	47
Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene).....	48
Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene).....	51
Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene).....	52
Tabelle 27: DTG/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	57
Tabelle 28: DTG/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	81
Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	82
Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	83
Tabelle 31: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1).....	93
Tabelle 32: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2).....	95
Tabelle 33: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1).....	97
Tabelle 34: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2).....	97
Tabelle 35: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1).....	98
Tabelle 36: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2).....	99

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt CD4 ⁺ -Zellzahl, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz.....	90
Abbildung 2: Metaanalyse, Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz	90
Abbildung 3: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Schlaflosigkeit, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR	90
Abbildung 4: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Übelkeit, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom
ART	antiretrovirale Therapie
BSAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase
CD4 ⁺	Cluster-of-Differentiation-4-positiv
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTx	Type 1 Collagen cross-linked C-Telopeptide
DAIDS	Division of AIDS
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLM	Generalized linear model (verallgemeinertes lineares Modell)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRC	Maraviroc
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
P1NP	Prokollagen 1-N-terminales Propeptid
PI	Protease-Inhibitor
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofoviridisoproxil
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir/Lamivudin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI) oder 3TC aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 4 Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DTG/3TC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b	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
3	therapienaive Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
4	vorbehandelte Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.
c: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von DTG/3TC bei terapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen besteht aus den Studien 204861 und 205543 (nachfolgend als GEMINI-1 bzw. GEMINI-2 bezeichnet).

Bei den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudien an terapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen mit identischem Design. Beide Studien vergleichen eine Behandlung mit der freien Kombination aus DTG und

3TC (DTG + 3TC) mit einer Behandlung mit der freien Kombination aus DTG und der Festkombination aus Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin (DTG + TDF/FTC). In der Studie GEMINI-1 wurden insgesamt 719 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit DTG + 3TC (N = 359) oder DTG + TDF/FTC (N = 360) randomisiert zugewiesen. In der Studie GEMINI-2 wurden insgesamt 722 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit DTG + 3TC (N = 360) oder DTG + TDF/FTC (N = 362) randomisiert zugeteilt.

Beide Studien sind noch laufend. Die randomisierte Behandlungsdauer beträgt jeweils 148 Wochen. Die Bewertung basiert auf Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen. Die Ergebnisse beider Studien werden, sofern möglich, metaanalytisch zusammengefasst.

Verzerrungspotenzial

Es wird sowohl das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für beide Studien, wie auch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte in beiden Studien als niedrig eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis Woche 48 trat in der Studie GEMINI-1 kein Todesfall auf. In der Studie GEMINI-2 verstarben 2 Patientinnen bzw. Patienten im Interventionsarm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Erworbenes-Immundefizienzsyndrom(AIDS)-definierende Ereignisse (Centers-for-Disease-Control-and-Prevention[CDC]-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und Cluster-of-Differentiation-4-positiv(CD4⁺)-Zellzahl

Weder für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse der CDC-Klasse C noch für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, liegt Heterogenität zwischen den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 ($p < 0,05$) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Auf eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse wird aufgrund der heterogenen Studienlage verzichtet. In der Studie GEMINI-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum

Vorteil von DTG/3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. In der Studie GEMINI-2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit für diese Endpunkte nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten: Übelkeit

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Folglich ergibt sich für den genannten Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Übelkeit zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Übelkeit ein Beleg für einen geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Psychiatrische Erkrankungen, darin enthalten: Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von

DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Insgesamt ergibt sich sowohl für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen als auch für den Endpunkt Schlaflosigkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von DTG/3TC bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen besteht aus der Studie ASPIRE.

Bei der Studie ASPIRE handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie an vorbehandelten und virologisch supprimierten (HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 48 Wochen vor Studienbeginn < 50 Kopien/ml und zu Screening < 20 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen über 48 Wochen. In der Studie wurde DTG + 3TC mit einer Fortführung der bisherigen Therapie verglichen.

Insgesamt 90 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit DTG + 3TC (N = 45) oder der Fortführung ihrer bestehenden antiretroviralen Therapie (ART) (N = 45) randomisiert zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten der Studie ASPIRE werden der Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation zugerechnet. Es gibt keine Hinweise darauf, dass z. B. aufgrund von Nebenwirkungen eine Umstellung der Therapie indiziert war. Somit wird das Fortführen der bisherigen individuellen Therapie in dem Vergleichsarm der Studie ASPIRE als adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Für Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation liegen keine relevanten Studien vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende und endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie ASPIRE trat bis Woche 48 kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) liegen keine Ergebnisse vor. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4⁺-Zellzahl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen liegen keine Ergebnisse zu Woche 48 vor. Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ASPIRE wurden der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) liegen aufgrund möglicher Mehrfachnennungen pro Patientin bzw. pro Patient keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC gegenüber dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Spezifische UEs

In der Studie ASPIRE liegen keine Ergebnisse zu den spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 3 (therapienaive Jugendliche)

Für die Ableitung eines Zusatznutzens überträgt der pU die Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen auf die Zielpopulation der

therapienaiven HIV-1-infizierten Jugendlichen. Der Ansatz des pU, Studienergebnisse für Erwachsene auf Jugendliche zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Jugendlichen nachvollziehbar, jedoch ist die konkrete Umsetzung nicht sachgerecht:

- Der pU legt keine Daten für therapienaive Jugendliche vor.
- Zusätzlich zieht der pU mit den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 RCTs heran, in denen die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit der für therapienaive Erwachsene bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC behandelt wurden. Diese entspricht jedoch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive HIV-1-infizierte Jugendliche. So ist TDF explizit nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive HIV-1-infizierte Jugendliche.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive HIV-1-infizierte Jugendliche kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 4 (vorbehandelte Jugendliche)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs DTG/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte ein Beleg für einen geringeren Schaden durch DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC für therapienaive HIV-1-infizierte¹ Erwachsene. Dieser positive Effekt zeigt sich bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für den Endpunkt Übelkeit mit dem Ausmaß gering.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive HIV-1-infizierte¹ Erwachsene ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC.

¹ Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich weder positive noch negative Effekte für DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie.

Zusammenfassend gibt es für vorbehandelte HIV-1-infizierte² Erwachsene ohne Umstellungsindikation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie.

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte² Erwachsene mit Umstellungsindikation liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3 (therapienaive Jugendliche)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven HIV-1-infizierten Jugendlichen³ legt der pU keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Fragestellung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 4 (vorbehandelte Jugendliche)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen³ legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Fragestellung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassung

Tabelle 27 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von DTG/3TC.

² Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.

³ Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.

Tabelle 3: DTG/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt
	mit Umstellungsindikation		Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
4	vorbehandelte Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.
c: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI) oder 3TC aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 4 Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DTG/3TC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b	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
3	therapienaive Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
4	vorbehandelte Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.
c: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt in allen Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DTG/3TC (Stand zum 02.05.2019)
- bibliografische Recherche zu DTG/3TC (letzte Suche am 02.05.2019)
- Suche in Studienregistern zu DTG/3TC (letzte Suche am 02.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/3TC (letzte Suche am 15.07.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
204861 (GEMINI-1 ^b)	ja	ja	nein
205543 (GEMINI-2 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von DTG/3TC bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen besteht aus den Studien 204861 und 205543 (nachfolgend als GEMINI-1 bzw. GEMINI-2 bezeichnet). In den Studien wurden DTG und 3TC als freie Kombination (DTG +3TC) verabreicht. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GEMINI-1	RCT, doppelblind ^b , parallel	antiretroviral nicht vorbehandelte ^c HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von 1000 bis 500 000 ^d Kopien/ml zu Screening	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DTG + 3TC (N = 359)^e ▪ DTG + TDF/FTC (N = 360)^e 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 28–35 Tage vor Studienbeginn ▪ Behandlung: 148 Wochen^b ▪ Beobachtung: 4 Wochen nach letzter Dosis 	87 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 07/2016–laufend (Datenschnitt Woche 48: 22.05.2018)	primär: Anteil Patienten mit Viruslast < 50 RNA-Kopien/ml zu Woche 48 sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
GEMINI-2	RCT, doppelblind ^b , parallel	antiretroviral nicht vorbehandelte ^c HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von 1000 bis 500 000 ^d Kopien/ml zu Screening	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DTG + 3TC (N = 360) ▪ DTG + TDF/FTC (N = 362)^f 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 28–35 Tage vor Studienbeginn ▪ Behandlung: 148 Wochen^b ▪ Beobachtung: 4 Wochen nach letzter Dosis 	104 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweiz, Spanien, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 07/2016–laufend (Datenschnitt Woche 48: 22.05.2018)	primär: Anteil Patienten mit Viruslast < 50 RNA-Kopien/ml zu Woche 48 sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung

b: Doppelblinde Behandlung bis Woche 96, danach Entblindung und Weiterbehandlung bis Woche 148 mit der randomisierten Studienmedikation. Nach Woche 148 haben Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Möglichkeit die Therapie mit DTG + 3TC fortzusetzen.

c: ≤ 10 Tage mit ART vorbehandelt (prophylaktische Behandlung vor / nach Exposition war erlaubt, falls die letzte Dosis ≥ 1 Jahr vor der HIV-Diagnose verabreicht wurde oder bei dokumentierter Seronegativität zwischen Dosierung und HIV-Diagnose)

d: Zu Studienbeginn wurden zunächst nur Patientinnen und Patienten mit einer HIV-Viruslast von maximal 100 000 Kopien/ml eingeschlossen; im November 2016 wurde die obere Grenze auf 500 000 Kopien/ml angehoben.

e: 3 der 359 randomisierten Patientinnen und Patienten im DTG + 3TC-Arm bzw. 2 der 360 randomisierten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten keine Studienmedikation und wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

f: 3 der 362 randomisierten Patientinnen und Patienten erhielten keine Studienmedikation und wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Studie	Intervention	Vergleich
GEMINI-1	DTG 50 mg + 3TC 300 mg 1-mal täglich oral	DTG 50 mg + TDF 300 mg/FTC 200 mg 1-mal täglich oral
<p>nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere HIV-1-Therapien^a ▪ HIV-Vakzine ≤ 90 Tage vor Screening und während der Studie ▪ Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie und jegliche systemische Immunsuppressiva^b ≤ 28 Tage vor Screening und während der Studie ▪ bis Woche 48 erwartbarer Beginn jeglicher Hepatitis-C-Therapie sowie während der gesamten Studiendauer Hepatitis-C-Therapien basierend auf Interferon oder anderen Substanzen mit Interaktionspotenzial mit der Studienmedikation ▪ Acetaminophen bei Patientinnen und Patienten mit akuter viraler Hepatitis während der Studie ▪ chronischer Gebrauch systemischer Glukokortikoide während der Studie^c ▪ mindestens 6 Stunden vor und 2 Stunden nach Einnahme von DTG: polyvalente Kationen-enthaltende Antazida, Nahrungsergänzungsmittel, die Kalzium oder Eisen enthalten ▪ Arzneimittel, welche die DTG-Konzentration senken könnten (z. B.: Carbamazepin, Johanniskraut, Oxcarbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin) ≤ 30 Tage vor Studienbeginn und während der Studie ▪ Dofetilid und Pilsicainid <p>erlaubte Begleitbehandlung Chemoprophylaxe für HIV-assoziierte Erkrankungen nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes</p>		
GEMINI-2	DTG 50 mg + 3TC 300 mg 1-mal täglich oral	DTG 50 mg + TDF 300 mg/FTC 200 mg 1-mal täglich oral
<p>Vorbehandlung und Begleitbehandlung siehe Angaben zur Studie GEMINI-1</p>		
<p>a: Bezüglich Vortherapien sind PrEP oder PEP bis zu 1 Jahr vor Screening ausgenommen, sofern die letzte Dosis ≥ 1 Jahr vor der HIV-Diagnose verabreicht wurde oder bei dokumentierter Seronegativität zwischen der letzten prophylaktischen Dosis und HIV-1-Diagnose. Zudem war für Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn ≤ 10 Tage mit jeglicher antiretroviraler Therapie nach Diagnose einer HIV-1-Infektion behandelt wurden, eine Studienteilnahme erlaubt.</p> <p>b: topischer Gebrauch von Imiquimod erlaubt</p> <p>c: topischer, inhalativer und intranasaler Gebrauch sowie eine orale Kurzzeitbehandlung (≤ 14 Tage) mit Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sind erlaubt</p> <p>3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; PEP: Postexpositionsprophylaxe; PrEP: Präexpositionsprophylaxe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus</p>		

Bei den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen mit identischem Design. Die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste zu Screening 1000 bis 500 000 Kopien/ml betragen.

Nach Angaben des pU orientiert sich das Screening nach Resistenzen des HI-Virus an den Empfehlungen des International-Antiviral-Society-USA-Panel [3]. Danach waren Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings oder davor Anzeichen für die dort aufgeführten Resistenzen vorlagen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Beide Studien vergleichen DTG + 3TC mit einer Behandlung mit der freien Kombination aus DTG und der Festkombination aus Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin (DTG + TDF/FTC).

In der Studie GEMINI-1 wurden insgesamt 719 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit der freien Kombination von DTG + 3TC (N = 359) oder einer Behandlung mit DTG + TDF/FTC (N = 360) randomisiert zugewiesen. In der Studie GEMINI-2 wurden ebenfalls im Zuteilungsverhältnis 1:1 insgesamt 722 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit DTG + 3TC (N = 360) oder DTG + TDF/FTC (N = 362) randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach der HIV-1-RNA-Viruslast ($\leq 100\,000$ Kopien/ml und $> 100\,000$ Kopien/ml) und CD4⁺-Zellzahl (≤ 200 Zellen/mm³ und > 200 Zellen/mm³).

Die Dosierung erfolgte in beiden Studien gemäß der jeweiligen Fachinformation [4-6].

Der primäre Endpunkt beider Studien ist das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Beide Studien sind noch laufend. Die randomisierte Behandlungsdauer beträgt jeweils 148 Wochen, wobei nach 96 Wochen eine Entblindung stattfindet. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen jeweils Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen vor. Diese werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Studie Charakteristika Kategorie	GEMINI-1		GEMINI-2	
	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
	N ^a = 356	N ^a = 358	N ^a = 360	N ^a = 359
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	32 [18; 69]	33 [18; 66]	32 [18; 72]	33 [18;70]
Geschlecht [w / m], %	17 / 83	15 / 85	15 / 85	13 / 87
Abstammung, n (%)				
weiß	243 (68)	248 (69)	237 (66)	249 (69)
schwarz	44 (12)	36 (10)	55 (15)	40 (11)
asiatisch	37 (10)	42 (12)	34 (9)	30 (8)
andere	32 (9)	32 (9)	34 (9)	40 (11)
HIV-1-RNA-Viruslast zu Studienbeginn, n (%)				
< 100 000 Kopien/ml	282 (79) ^b	282 (79) ^b	294 (82) ^b	282 (79) ^b
≥ 100 000 Kopien/ml	74 (21) ^b	76 (21) ^b	66 (18) ^b	77 (21) ^b
CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³ zu Studienbeginn, Median [Min; Max]	427,0 [19; 1399]	435,5 [19; 1305]	427,5 [19; 1364]	442,0 [19; 1497]
CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³ zu Studienbeginn, n (%)				
< 350	123 (35) ^b	108 (30) ^b	119 (33) ^b	112 (31) ^b
≥ 350	233 (65) ^b	250 (70) ^b	241 (67) ^b	247 (69) ^b
HIV-Krankheitsstatus (CDC-Kategorie) ^c , n (%)				
A: Asymptomatisch	128 (36)	126 (35)	129 (36)	137 (38)
B: Symptomatisch	194 (54)	204 (57)	198 (55)	189 (53)
C: AIDS	33 (9)	28 (8)	33 (9)	32 (9)
Therapieabbruch, n (%)	31 (9)	24 (7)	22 (6)	20 (6)
Studienabbruch, n (%) ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: eigene Berechnung c: Für 1 Patientin oder Patient war eine Zuordnung in eine der CDC-Kategorien A–C nicht möglich. d: Es ist unklar, ob ein Therapieabbruch einen Studienabbruch bedeutet. 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4 ⁺ : Cluster-of-Differentiation-4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus; w: weiblich				

Im Wesentlichen sind die demografischen wie auch die klinischen Charakteristika, sowohl zwischen den einzelnen Studienarmen als auch zwischen den beiden Studien, ausgeglichen. Im Median waren die Patientinnen und Patienten 32 bis 33 Jahren alt, überwiegend männlich (etwa 85 %) und weiß (etwa 68 %). Die Patientinnen und Patienten waren bezogen auf ihren HIV-Krankheitsstatus mit etwa 55 % mehrheitlich symptomatisch, weniger als 10 % hatten das

erworbene Immundefizienzsyndrom (AIDS). Bis Woche 48 brachen in beiden Studien weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
GEMINI-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GEMINI-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS-definierende Ereignisse (Centers-for-Disease-Control-and-Prevention[CDC]-Klasse C)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und Cluster-of-Differentiation-4(CD4⁺)-positiver Zellen als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]) visuelle Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Division of AIDS [DAIDS] Grad 3–4)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (System Organ Class [SOC])
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)
 - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
 - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Virologisches Ansprechen ^a	Virologisches Versagen ^a	CD4 ⁺ -Zellzahl ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ^b	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) ^b	Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ^b	Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ^b	Weitere spezifische UEs
GEMINI-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
GEMINI-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Virologisches Ansprechen und virologisches Versagen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus) und CD4⁺-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankungen / Tod" dargestellt.

b: kodiert nach MedDRA

c: Endpunkt nicht erhoben

3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Studie	Studienbene	Endpunkte														
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Virologisches Ansprechen ^a	Virologisches Versagen ^a	CD4 ⁺ -Zellzahl ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ^b	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) ^b	Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ^b	Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ^b	Weitere spezifische UEs
GEMINI-1	N	N	N	N	N	N	N	- ^c	N	N	N	N	N	N	N	N
GEMINI-2	N	N	N	N	N	N	N	- ^c	N	N	N	N	N	N	N	N

a: Virologisches Ansprechen und virologisches Versagen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus) und CD4⁺-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankungen / Tod" dargestellt.
b: kodiert nach MedDRA
c: Endpunkt nicht erhoben

3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte in beiden Studien wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht erhoben.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von DTG + 3TC mit DTG + TDF/FTC bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A. Tabellen zu häufigen

UEs, häufigen SUEs und häufigen Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt. Schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) sind in Anhang B nicht dargestellt, da keine Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Endpunktkategorie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
Studie					
Mortalität					
Gesamt mortalität					
GEMINI-1	356	0 (0)	358	0 (0)	n. b.
GEMINI-2	360	2 (< 1)	359	0 (0)	4,99 [0,24; 103,49]; 0,299
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
GEMINI-1	356	4 (1)	358	2 (< 1)	1,97 [0,37; 10,60]; 0,430
GEMINI-2	360	2 (< 1)	359	1 (< 1)	1,93 [0,18; 21,23]; 0,590
Gesamt					1,96 [0,50; 7,72]; 0,338
ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^c					
GEMINI-1	356	320 (90)	358	332 (93)	0,97 [0,93; 1,02]; 0,210
GEMINI-2	360	335 (93)	359	337 (94)	1,00 [0,96; 1,05]; 0,904
Gesamt					0,99 [0,96; 1,01]; 0,342
ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^c					
GEMINI-1	356	13 (4)	358	6 (2)	2,13 [0,82; 5,53]; 0,118
GEMINI-2	360	7 (2)	359	7 (2)	0,99 [0,35; 2,77]; 0,978
Gesamt					1,50 [0,74; 3,02]; 0,295
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
GEMINI-1	356	276 (78)	358	295 (82)	—
GEMINI-2	360	267 (74)	359	284 (79)	—
SUEs ^d					
GEMINI-1	356	21 (6)	358	22 (6)	0,96 [0,54; 1,71]; 0,882
GEMINI-2	360	27 (8)	359	33 (9)	0,82 [0,50; 1,33]; 0,422
Gesamt					0,88 [0,60; 1,27]; 0,486
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)					
GEMINI-1	356	21 (6)	358	24 (7)	0,88 [0,50; 1,55]; 0,654
GEMINI-2	360	26 (7)	359	32 (9)	0,81 [0,49; 1,33]; 0,407
Gesamt					0,84 [0,58; 1,22]; 0,361

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs					
GEMINI-1	356	7 (2)	358	8 (2)	0,88 [0,32; 2,40]; 0,803
GEMINI-2	360	8 (2)	359	8 (2)	1,00 [0,38; 2,64]; 0,994
Gesamt					0,94 [0,47; 1,89]; 0,863
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)					
GEMINI-1	356	103 (29)	358	127 (35)	0,81 [0,66; 1,01]; 0,060
GEMINI-2	360	105 (29)	359	118 (33)	0,88 [0,71; 1,10]; 0,259
Gesamt					0,84 [0,72; 0,98]; 0,029
Übelkeit (PT, UE)					
GEMINI-1	356	12 (3)	358	30 (8)	0,40 [0,21; 0,77]; 0,005
GEMINI-2	360	15 (4)	359	23 (6)	0,65 [0,35; 1,23]; 0,247
Gesamt					0,51 [0,32; 0,80]; 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)					
GEMINI-1	356	51 (14)	358	52 (15)	0,99 [0,70; 1,42]; 0,970
GEMINI-2	360	42 (12)	359	48 (13)	0,87 [0,60; 1,28]; 0,479
Gesamt					0,93 [0,72; 1,21]; 0,594
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)					
GEMINI-1	356	57 (16)	358	76 (21)	0,75 [0,55; 1,03]; 0,075
GEMINI-2	360	53 (15)	359	57 (16)	0,92 [0,65; 1,30]; 0,641
Gesamt					0,82 [0,65; 1,04]; 0,099
Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE)					
GEMINI-1	356	54 (15)	358	60 (17)	0,91 [0,65; 1,27]; 0,564
GEMINI-2	360	41 (11)	359	45 (13)	0,91 [0,61; 1,36]; 0,656
Gesamt					0,91 [0,70; 1,18]; 0,472
Schlaflosigkeit (PT, UE)					
GEMINI-1	356	16 (5)	358	29 (8)	0,55 [0,31; 1,00]; 0,048
GEMINI-2	360	11 (3)	359	16 (5)	0,69 [0,32; 1,46]; 0,530
Gesamt					0,60 [0,38; 0,96]; 0,032

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

a: Modellierung unklar, adjustiert wird für CD4⁺-Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 Zellen/mm³) und Viruslast ($\leq 100\,000$ vs. $> 100\,000$ Kopien/ml) jeweils zu Baseline; Teststatistik unklar
b: Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)
c: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus
d: ohne tödliche SUEs
3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechnet; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC			DTG + TDF/FTC			DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
GEMINI-1	352	87,4 (11,61)	3,5 (11,64)	350 ^b	84,6 (13,93)	3,7 (12,80)	1,5 [0,1; 2,8]; 0,031 ^c
GEMINI-2	359 ^b	85,6 (12,41)	4,0 (10,38)	358	85,7 (12,89)	4,5 (11,92)	-0,6 [-1,9; 0,6]; 0,328 ^c
Gesamt	Heterogenität: Q = 5,0; df = 1; p = 0,025; I ² = 80,0 % ^d						
ergänzend: Surrogatendpunkt CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³							
GEMINI-1	324	464,2 (222,5)	223,8 (178,1)	334	453,6 (195,6)	217,3 (195,4)	4,55 [-23,94; 33,05]; 0,754 ^e
GEMINI-2	337	459,8 (216,2)	224,3 (166,4)	340	469,0 (229,2)	216,9 (185,7)	8,55 [-17,70; 34,80]; 0,523 ^e
Gesamt	6,71 [-12,59; 26,02]; 0,496 ^d						
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Zahlen stammen aus Zusatzauswertungen im Modul 5. c: MMRM adjustiert für Behandlung, Visite, Baseline Plasma- HIV-1 RNA, Baseline CD4⁺-Zellzahl, Baseline EQ-5D VAS, sowie Interaktionen zwischen Behandlung und Visite, Baseline EQ-5D VAS und Visite d: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) e: MMRM adjustiert für Behandlung, Visite, Baseline Plasma-HIV-1 RNA, Baseline CD4⁺-Zellzahl, sowie Interaktionen zwischen Behandlung und Visite, Baseline CD4⁺-Zellzahl und Visite 3TC: Lamivudin; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TDF: Tenofoviridisoproxil; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können bei metaanalytischer Zusammenfassung der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 maximal Belege, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Mortality

Gesamtmortality

Bis Woche 48 trat in der Studie GEMINI-1 kein Todesfall auf. In der Studie GEMINI-2 verstarben 2 Patientinnen bzw. Patienten im Interventionsarm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den

Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl

Weder für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse der CDC-Klasse C noch für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, liegt Heterogenität zwischen den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 ($p < 0,05$) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Auf eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse wird aufgrund der heterogenen Studienlage verzichtet. In der Studie GEMINI-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von DTG/3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. In der Studie GEMINI-2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) allerdings der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet, hierfür jedoch die Ergebnisse der EQ-5D VAS und des EQ-5D Utility Scores heranzieht.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit für diese Endpunkte nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten: Übelkeit

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Folglich ergibt sich für den genannten Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Übelkeit zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Übelkeit ein Beleg für einen geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet und den PT Übelkeit nicht in seine Bewertung einschließt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Psychiatrische Erkrankungen, darin enthalten: Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Insgesamt ergibt sich sowohl für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen als auch für den Endpunkt Schlaflosigkeit jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden

von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen entspricht dies der Einschätzung des pU. Den Endpunkt Schlaflosigkeit zieht der pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende präspezifizierte Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 35 Jahre / 35 bis 50 Jahre / \geq 50 Jahre)
- Abstammung (weiß / afroamerikanisch oder afrikanischer Abstammung / asiatischer Abstammung / andere)
- HIV-1-RNA-Viruslast zu Studienbeginn (\leq 100 000 / > 100 000 Kopien/ml)

Die genannten Merkmale mit den entsprechenden Subgruppen waren in beiden Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 lediglich für die ergänzend dargestellten Surrogatendpunkte CD4⁺-Zellzahl und virologisches Ansprechen präspezifiziert. Nur für diese Endpunkte war die Durchführung von Interaktionstests zu allen betrachteten potenziellen Effektmodifikatoren mit den präspezifizierten Subgruppen möglich. Für die übrigen eingeschlossenen Endpunkte lagen nur für die präspezifizierten Subgruppenmerkmale Alter und HIV-1-RNA-Viruslast zu Studienbeginn Ergebnisse vor. Der pU betrachtet in Modul 4 A für das Merkmal Abstammung die post hoc festgelegten Subgruppen weiß und nicht weiß sowie für das Merkmal Alter die post hoc festgelegten Subgruppen < 35 Jahre und \geq 35 Jahre. Eine hinreichende Begründung für die Verwendung dieser post hoc festgelegten Subgruppen liefert der pU nicht.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit und Schlaflosigkeit

Alle aufgetretenen Ereignisse des spezifischen UEs Übelkeit und Schlaflosigkeit waren nicht schwerwiegend / nicht schwer. Für das spezifische UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren die aufgetretenen Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer. Die Endpunkte werden deshalb der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Der pU nimmt keine Einstufung des Schweregrads für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vor. Die Endpunkte Übelkeit und Schlaflosigkeit schließt der pU nicht in seine Bewertung ein.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0–< 1 % vs. 0 % ^c RR: —	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	< 1–1 % vs. < 1 % ^c RR: 1,96 [0,50; 7,72]; p = 0,338	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ergänzend dargestellt:		
virologisches Ansprechen ^d	90–93 % vs. 93–94 % ^c RR: 0,99 [0,96; 1,01]; p = 0,342	
virologisches Versagen ^d	2–4 % vs. 2 % ^c RR: 1,50 [0,74; 3,02]; p = 0,295	
CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³	Änderung (MW): 223,8–224,3 vs. 216,9–217,3 ^c MD: 6,71 [-12,59; 26,02]; p = 0,496	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Änderung (MW): 3,5–4,0 vs. 3,7– 4,5 ^c MD: — ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
SUEs	6–8 % vs. 6–9 % ^c RR: 0,88 [0,60; 1,27]; p = 0,486	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	6–7 % vs. 7–9 % ^c RR: 0,84 [0,58; 1,22]; p = 0,361	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2 % vs. 2 % ^c RR: 0,94 [0,47; 1,89]; p = 0,863	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	29 % vs. 33–35 % ^c RR: 0,84 [0,72; 0,98]; p = 0,029	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Übelkeit (PT, UE)	3–4 % vs. 6–8 % ^c RR: 0,51 [0,32; 0,802]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	12–14 % vs. 13–15 % ^c RR: 0,93 [0,72; 1,21]; p = 0,594	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystem (SOC, UE)	15–16 % vs. 16–21 % ^c RR: 0,82 [0,65; 1,04]; p = 0,099	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE)	11–15 % vs. 13–17 % ^c RR: 0,91 [0,70; 1,18]; p = 0,472	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schlaflosigkeit (PT, UE)	3–5 % vs. 5–8 % ^c RR: 0,60 [0,38; 0,96]; p = 0,032	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^f
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d: gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus e: Aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe einer gemeinsamen Effektschätzung möglich. Da die Effektschätzungen nicht gleichgerichtet sind, wird kein Zusatznutzen abgeleitet. f: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PT: Preferred Term; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ▪ Übelkeit: Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: gering	–
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus	

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte ein Beleg für einen geringeren Schaden durch DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC für terapienaive HIV-1-infizierte Erwachsene. Dieser positive Effekt zeigt sich bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für den Endpunkt Übelkeit mit dem Ausmaß gering.

Zusammenfassend ergibt sich für terapienaive HIV-1-infizierte⁴ Erwachsene ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

GEMINI-1

Cahn P, Madero JS, Arribas J, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofoviridisoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393(10167): 143-155.

ViiV Healthcare. An efficacy, safety, and tolerability study comparing dolutegravir plus lamivudine with dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in treatment naïve HIV infected subjects (Gemini 1): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.04.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02831673>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 11.04.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004418-95/results>.

⁴ Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.

ViiV Healthcare. A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004418-95.

ViiV Healthcare. An efficacy, safety, and tolerability study comparing dolutegravir plus lamivudine with dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in treatment naïve HIV infected subjects (Gemini 1): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.04.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallelgroup, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults; study 204861; clinical study protocol amendment 01 [unveröffentlicht]. 2017.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults: week 48; study 204861; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

ViiV Healthcare. A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults: study 204861; reporting and analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults: study 204861; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

GEMINI-2

Cahn P, Madero JS, Arribas J, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393(10167): 143-155.

ViiV Healthcare. An efficacy, safety, and tolerability study comparing dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) with dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in treatment naïve HIV infected subjects (Gemini 2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.04.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02831764>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.04.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000459-28/results>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28.

ViiV Healthcare. An efficacy, safety, and tolerability study comparing dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) with dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in treatment naïve HIV infected subjects (Gemini 2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.04.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=030-16>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults: study 205543; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults: week 48; study 205543; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

ViiV Healthcare. A phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults: study 205543; reporting and analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected treatment-naïve adults: study 205543; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DTG/3TC (Stand zum 02.05.2019)
- bibliografische Recherche zu DTG/3TC (letzte Suche am 02.05.2019)
- Suche in Studienregistern zu DTG/3TC (letzte Suche am 02.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/3TC (letzte Suche am 15.07.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 16 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 16: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a
(vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ASPIRE	nein	nein	ja

a: Fortführung der bestehenden Therapie
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von DTG/3TC bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen besteht aus den Studie ASPIRE. In der Studie wurden DTG und 3TC als freie Kombination (DTG +3TC) verabreicht. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 17 und Tabelle 18 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
ASPIRE	RCT, offen, parallel	antiretroviral vorbehandelte ^c HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von < 50 Kopien/ml vor ^d und < 20 Kopien/ml zu Screening und einer CD4 ⁺ -Zellzahl > 200/μl	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DTG + 3TC (N = 45^e) ▪ Fortführung der bisherigen Therapie: ART^c (N = 45) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis 45 Tage ▪ Behandlung: 48 Wochen ▪ Beobachtung: k. A. 	Zentren in den USA 12/2014–07/2017	primär: virologisches Versagen zu Woche 24 sekundär: Morbidität, UEs
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie</p> <p>b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c: vom DHHS empfohlene bzw. alternative ART aus 2 NRTIs in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTIs, PIs oder INIs</p> <p>d: gemessen an mindestens 2 Zeitpunkten während 48 Wochen vor Screening</p> <p>e: 1 der 45 randomisierten Patientinnen und Patienten erhielt keine Studienmedikation und wurde aus den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>3TC: Lamivudin; ART: Antiretrovirale Therapie; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; Centers for Disease Control and Prevention; DHHS: Department of Health and Human Services; DTG: Dolutegravir; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer/nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 18: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Intervention	Vergleich
ASPIRE	DTG 50 mg + 3TC 300 mg 1-mal täglich oral	Fortführen einer bestehenden ART ^a
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gemäß Einschlusskriterien zu Screening Behandlung mit einer vom DHHS empfohlenen bzw. alternativen ART aus 3 Wirkstoffen seit mindestens 48 Wochen <p>nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie mit Immunmodulatoren ≤ 30 Tage vor Studienbeginn ▪ systemische Therapie zur Behandlung einer schweren Erkrankung oder AIDS-assoziierten Komplikationen ≤ 21 Tage vor Screening ▪ Vakzine ≤ 7 Tage vor Screening ▪ aktuelle Hepatitis-C-Therapie <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatitis-C-Therapie 		
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; ART: antiretrovirale Therapie; DHHS: Department of Health and Human Services; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Bei der Studie ASPIRE handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie an vorbehandelten und virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Die HIV-1-RNA-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste seit mindestens 48 Wochen vor Studienbeginn < 50 Kopien/ml und zu Screening < 20 Kopien/ml betragen. Die Patientinnen und Patienten durften gemäß Einschlusskriterien keine dokumentierte vorliegende Mutation in Protease- oder Reverse-Transkriptase-Genen sowie keine bekannte Resistenz gegenüber INIs aufweisen. Zusätzliches Einschlusskriterium war eine CD4⁺-Zellzahl von > 200/µl. In der Studie wurde DTG + 3TC mit einer Fortführung der bisherigen Therapie verglichen.

In der Studie ASPIRE wurden insgesamt 90 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit DTG + 3TC (N = 45) oder der Fortführung ihrer bestehenden antiretroviralen Therapie (ART) (N = 45) randomisiert zugeteilt. Die ART bestand für die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms in der Fortführung der bestehenden Therapie mit 2 nukleosidischen / nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Protease-Inhibitoren (PIs) oder INIs.

Der primäre Endpunkt der Studie war virologisches Versagen zu Woche 24. Patientenrelevante Endpunkte waren Morbidität und UEs. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen.

Auf Basis der verfügbaren Studienunterlagen, lässt sich feststellen, dass es sich bei der Patientenpopulation um Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation handelt. So

gibt es keine Hinweise darauf, dass z. B. aufgrund von Nebenwirkungen eine Umstellung der Therapie indiziert war. Auch wäre eine Fortführung der bestehenden Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation nicht sinnvoll und würde nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen.

Für Erwachsene ohne Umstellungsindikation wird somit das Fortführen der bisherigen individuellen Therapie in dem Vergleichsarm der Studie ASPIRE als adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen (eine ART 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).

Tabelle 19 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Studie Charakteristika Kategorie	DTG + 3TC	Vergleichstherapie ^a
ASPIRE	N ^b = 45	N ^b = 45
Alter [Jahre], Median [Q1; Q3]	46 [37; 56]	50 [41; 53]
Geschlecht [w / m], %	11 / 89	13 / 87
Abstammung, n (%)		
weiß	23 (52,3)	29 (64,4)
schwarz	19 (43,2)	15 (33,3)
asiatisch	2 (4,5)	1 (2,2)
HIV-1-RNA-Viruslast zu Studienbeginn, n (%)		
< 50 Kopien/ml	k. A.	k. A.
≥ 50 Kopien/ml	k. A.	k. A.
CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³ zu Studienbeginn, Median [Q1; Q3]	694 [533; 1034]	646 [380; 819]
CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³ zu Studienbeginn, n (%)		
< 350	k. A.	k. A.
≥ 350	k. A.	k. A.
HIV-Krankheitsstatus (CDC-Kategorie), n (%)		
A: asymptomatisch	k. A.	k. A.
B: symptomatisch	k. A.	k. A.
C: AIDS	k. A.	k. A.
ART-Vortherapie, n (%)		
INI + 2 NRTI	18 (40,9)	15 (33,3)
PI + 2 NRTI	14 (31,8)	15 (33,3)
NNRTI + 2 NRTI	12 (27,3)	15 (33,3)
Therapiedauer mit aktueller ART vor Studienbeginn, Median [Q1; Q3]	5,3 [3,8; 7,5]	6,0 [3,7; 7,4]
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	1 (2,3 ^c)	1 (2,2 ^c)
a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, von denen im Interventionsarm 1 nicht behandelt wurde, Angaben zum Interventionsarm beziehen sich auf 44 Patientinnen und Patienten. c: eigene Berechnung 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4 ⁺ : Cluster-of-Differentiation-4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DHHS: Department of Health and Human Services; DTG: Dolutegravir; INI: Integrase-Inhibitor; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer/nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitestgehend ausgeglichen. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten vorwiegend männlich (etwa 88 %) und weiß (etwa 58 %). Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten lag bei 46 und 50 Jahren. Die mediane Behandlungsdauer mit der ART vor Studienbeginn lag im Interventionsarm bei ca. 5 und im Vergleichsarm bei 6 Jahren. Angaben zum HIV-Krankheitsstatus liegen nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 20 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ASPIRE	unklar	unklar	nein	nein	nein ^b	ja	hoch

a: Fortführung der bestehenden Therapie
b: in Studienunterlagen ist keine adäquate prädefinierte Auswertungsstrategie erkennbar
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Es geht aus den vorliegenden Daten zur Studie ASPIRE nicht hervor, wie die Randomisierungssequenz erzeugt wurde, ob die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und inwieweit die Auswertung der Endpunkte präspezifiziert war. Daher wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der das Verzerrungspotenzial für die Studie als niedrig bewertet.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität

- Morbidität
 - AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)
 - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
 - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.4.3).

Tabelle 21 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Virologisches Ansprechen ^b	Virologisches Versagen ^b	CD4 ⁺ -Zellzahl ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^c
ASPIRE	ja	nein ^d	ja	nein ^e	ja	nein ^f	ja	nein ^g	ja	nein ^d
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Virologisches Ansprechen, virologisches Versagen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus) und CD4⁺-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankungen / Tod" dargestellt. c: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC) d: keine Daten vorliegend e: keine Daten zu Woche 48 vorliegend f: Endpunkt nicht erhoben g: keine verwertbaren Daten vorhanden, da Mehrfachnennungen pro Patientin bzw. pro Patient nicht ausgeschlossen werden können 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>										

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 22 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 22: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Virologisches Ansprechen ^b	Virologisches Versagen ^b	CD4 ⁺ -Zellzahl ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^c
ASPIRE	H	H ^d	- ^e	H ^d	- ^f	H ^{d, g}	- ^h	H ^d	- ⁱ	H ^{d, j}	- ^e

a: Fortführung der bestehenden Therapie
b: Virologisches Ansprechen, virologisches Versagen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus) und CD4⁺-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankungen / Tod" dargestellt
c: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
d: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
e: keine Daten vorliegend
f: keine Daten zu Woche 48 vorliegend
g: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
h: Endpunkt nicht erhoben
i: Aufgrund möglicher Mehrfachnennungen pro Patientin bzw. pro Patient sind die Daten nicht verwertbar.
j: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene werden die Ergebnisse aller berücksichtigten Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Zusätzlich fehlen in der Auswertung des Endpunkts CD4⁺-Zellzahl relevante Anteile von Patientinnen und Patienten (> 5 Prozentpunkte) in der Auswertung. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist nicht ausgeschlossen, dass aufgrund fehlender Verblindung eine subjektive Endpunkterhebung stattgefunden hat.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ergebnisse der von ihm eingeschlossenen Endpunkte Mortalität, virologisches Ansprechen, CD4⁺-Zellzahl, und Abbruch wegen UEs ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt. Für die Ergebnisse der Schadenendpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) geht der pU ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotenzial aus.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 23 und Tabelle 24 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von DTG + 3TC mit dem Fortführen der bisherigen Therapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichstherapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ASPIRE					
Mortalität					
Gesamtmortalität	44	0 (0)	45	0 (0)	—
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)				k. A.	
ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^b	44	40 (91)	45	40 (89)	1,02 [0,89; 1,18]; 0,752
ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^b				k. A.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)				k. A.	
SUEs	44	1 (2)	45	2 (4)	0,51 [0,05; 5,44]; 0,578
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)			Daten nicht verwertbar ^c		
Abbruch wegen UEs	44	1 (2)	45	0 (0)	3,07 [0,13; 73,31]; 0,489
spezifische UEs				k. A.	
a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus c: Aufgrund möglicher Mehrfachnennungen pro Patientin bzw. pro Patient sind Daten nicht verwertbar. 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC			Vergleichstherapie ^a			DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a
	N ^b	Werte Studien- beginn Median [Q1; Q3]	Änderung Studien- ende Median [Q1; Q3]	N ^b	Werte Studien- beginn Median [Q1; Q3]	Änderung Studien- ende Median [Q1; Q3]	Gruppenunterschied; p-Wert
ASPIRE							
Morbidity							
ergänzend: Surrogatendpunkt CD4 ⁺ -Zellzahl/mm ³	40	694 [533; 1034]	39 [-71; 188]	43	646 [380; 819]	28 [-36; 83]	k. A.; 0,866 ^c
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: Wilcoxon (Mann-Whitney) Test 3TC: Lamivudin; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DTG: Dolutegravir; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der basierend auf seiner Einschätzung zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.4.2.2) für einige Endpunkte eine hohe Ergebnissicherheit annimmt, ohne sich jedoch zur Wahrscheinlichkeit zu äußern.

Mortality

Gesamtmortality

In der Studie ASPIRE trat bis Woche 48 kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidity

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) liegen keine Ergebnisse vor. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4⁺-Zellzahl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen liegen keine Ergebnisse zu Woche 48 vor. Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ASPIRE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) liegen aufgrund möglicher Mehrfachnennungen pro Patientin bzw. pro Patient keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC gegenüber dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt, allerdings ebenfalls keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet.

Spezifische UEs

In der Studie ASPIRE liegen keine Ergebnisse zu den Endpunkten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems oder Psychiatrische Erkrankungen vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es liegen keine Subgruppenanalysen für die Studie ASPIRE vor.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a Ereignisanteil (%) bzw. Gruppenunterschied Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: —	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ergänzend dargestellt:		
virologisches Ansprechen ^d	91 % vs. 89 % RR: 1,02 [0,89; 1,18]; p = 0,752	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
virologisches Versagen ^d	k. A.	
CD4 ⁺ -Zellzahl/ mm ³	Änderung: 39 vs. 28 Gruppenunterschied: k. A.; p = 0,866	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
SUEs	2 % vs. 4 % RR: 0,51 [0,05; 5,44]; p = 0,578	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	Daten nicht verwertbar ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2 % vs. 0 % RR: 3,07 [0,13; 73,31]; p = 0,489	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs ^f	k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus e: Aufgrund möglicher Mehrfachnennungen pro Patientin bzw. pro Patient sind Daten nicht verwertbar. f: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</p> <p>3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 26 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
a: Fortführung der bestehenden Therapie 3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; vs.: versus	

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich weder positive noch negative Effekte für DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie.

Zusammenfassend gibt es für vorbehandelte HIV-1-infizierte⁵ Erwachsene ohne Umstellungsindikation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie.

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte⁵ Erwachsene mit Umstellungsindikation liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Taiwo B. Dolutegravir antiretroviral strategy to promote improvement and reduce drug exposure (ASPIRE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.03.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02263326>.

Taiwo B. Dolutegravir antiretroviral strategy to promote improvement and reduce drug exposure (ASPIRE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.03.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326>.

Taiwo B. Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce drug Exposure (ASPIRE) study: study protocol, statistical analysis plan, and informed consent form [online]. 25.06.2015 [Zugriff: 01.08.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/26/NCT02263326/Prot_SAP_ICF_000.pdf.

⁵ Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.

Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ et al.
Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. Clin Infect Dis 2018; 66(11): 1794-1797.

2.5 Fragestellung 3: therapienaive Jugendliche

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DTG/3TC (Stand zum 02.05.2019)
- bibliografische Recherche zu DTG/3TC (letzte Suche am 02.05.2019)
- Suche in Studienregistern zu DTG/3TC (letzte Suche am 02.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/3TC (letzte Suche am 15.07.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs mit therapienaiven HIV-1-infizierten Jugendlichen als Zielpopulation zum direkten Vergleich von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCTs.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens überträgt der pU die Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen auf die Zielpopulation der therapienaiven Jugendlichen (siehe auch Abschnitt 2.8.8.2). Der Ansatz des pU, Studienergebnisse für Erwachsene auf Jugendliche zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Jugendlichen nachvollziehbar, jedoch ist die konkrete Umsetzung nicht sachgerecht:

- Der pU legt keine Daten für therapienaive Jugendliche vor.
- Zusätzlich zieht der pU mit den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 RCTs heran, in denen die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit der für therapienaive Erwachsene bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC behandelt wurden. Diese entspricht jedoch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive HIV-1-infizierte Jugendliche. So ist TDF explizit nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive HIV-1-infizierte Jugendliche.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven HIV-1-infizierten Jugendlichen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven HIV-1-infizierten Jugendlichen⁶ keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 mit therapienaiven Erwachsenen auf therapienaive Jugendliche überträgt und hieraus einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Fragestellung 3 vorgelegt hat.

⁶ Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.

2.6 Fragestellung 4: vorbehandelte Jugendliche

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DTG/3TC (Stand zum 02.05.2019)
- bibliografische Recherche zu DTG/3TC (letzte Suche am 02.05.2019)
- Suche in Studienregistern zu DTG/3TC (letzte Suche am 02.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/3TC (letzte Suche am 15.07.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs mit vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen als Zielpopulation zum direkten Vergleich von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCTs.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen⁷ keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Fragestellung 4 vorgelegt hat.

⁷ Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 27 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 27: DTG/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b mit Umstellungsindikation	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	Zusatznutzen nicht belegt
	ohne Umstellungsindikation		Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
4	vorbehandelte Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.
c: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung des Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für DTG/3TC folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung):
Rilpivirin (RPV) in Kombination mit TDF + FTC bzw. Tenofoviralfenamid (TAF) + FTC oder in Kombination mit Abacavir (ABC) + 3TC.

oder

DTG in Kombination mit TDF + FTC bzw. TAF + FTC oder in Kombination mit ABC + 3TC
- vorbehandelte Erwachsene (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung):
Eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten.
- therapienaive Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung):
RPV in Kombination mit TDF + FTC oder in Kombination mit ABC + 3TC

oder

DTG in Kombination mit TAF + FTC oder in Kombination mit ABC + 3TC
- vorbehandelte Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Fragestellung 4 der vorliegenden Nutzenbewertung):
Eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten.

Der pU folgt damit für alle 4 Fragestellungen der Festlegung des G-BA. Für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) wählt er aus den Alternativen des G-BA DTG + TDF/FTC. Für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) und 4 (vorbehandelte Jugendliche) erweitert er jeweils die in den vom G-BA aufgeführten Gründe für einen Therapiewechsel um Unverträglichkeiten. Der pU begründet dies mit weiteren Ausführungen des G-BA in einem früheren Beratungsgespräch zu DTG/3TC und bezeichnet sein Vorgehen als „redaktionelle Ergänzung“. Das Vorgehen des pU bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Für Fragestellung 3 und Fragestellung 4 legt der pU keine Daten vor.

Der pU folgt damit der Festlegung des G-BA zu zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.8.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage von RCTs erfolgen.

Innerhalb des Anwendungsgebiets unterscheidet der pU zwischen den Teilpopulationen der therapienaiven und vorbehandelten Erwachsenen sowie der therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen. Den Teilpopulationen stellt der pU jeweils die in Abschnitt 2.2 dargestellte zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie gegenüber (siehe Tabelle 4).

Der pU differenziert zudem in den vorbehandelten Teilpopulationen zwischen Erwachsenen bzw. Jugendlichen mit und ohne Umstellungsindikation.

- Für Erwachsene bzw. Jugendliche mit Umstellungsindikation operationalisiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie als individuellen ART 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 oder Unverträglichkeiten.
- Für Erwachsene bzw. Jugendliche ohne Umstellungsindikation operationalisiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie als Fortführung der bisherigen Therapie.

Das Vorgehen des pU ist adäquat.

Die Teilpopulation der therapienaiven Erwachsenen entspricht der Fragestellung 1, die Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen der Fragestellung 2, die Teilpopulation der therapienaiven Jugendlichen der Fragestellung 3 und die Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen der Fragestellung 4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind weitestgehend angemessen.

Vergleichstherapie

Der pU benennt in Tabelle 4-7 in Modul 4 A als Einschlusskriterium für die zweckmäßige Vergleichstherapie für therapienaive Patientinnen und Patienten übergreifend für Erwachsene

und Jugendliche RPV in Kombination mit TDF+FTC bzw. TAF + FTC oder in Kombination mit ABC + 3TC oder DTG in Kombination mit TDF+FTC bzw. TAF + FTC oder in Kombination mit ABC + 3TC. Für die Teilpopulation der therapie-naiven Jugendlichen (Fragestellung 3) ist TDF allerdings nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Mit seinem Vorgehen widerspricht der pU an dieser Stelle seiner Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.8.1).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.8.4.3.2 zu finden.

2.8.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund: Die Suchstrategie im EU Clinical Trials Register wurde nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt, da der pU für DTG nicht den Wirkstoffcode GSK1349572 bei der Suche berücksichtigt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass

alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind [8].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine weiteren relevanten Studien zu DTG/3TC für die Fragestellungen 1 bis 4 identifiziert.

2.8.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC in der Therapie einer HIV-1-Infektion bei therapienaiven Erwachsenen umfasst die beiden RCTs GEMINI-1 und GEMINI-2. Die beiden Studien vergleichen jeweils DTG + 3TC mit DTG + TDF/FTC. Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens für therapienaive Erwachsene geeignet. Eine Beschreibung der Studien und der Studienpopulation findet sich in Abschnitt 2.3.1.2.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC in der Therapie einer HIV-1-Infektion bei vorbehandelten Erwachsenen umfasst die RCT ASPIRE. In der Studie wurde DTG + 3TC mit der Fortführung einer bestehenden ART verglichen. Damit ist die Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation geeignet. Eine Beschreibung der Studie und der Studienpopulation findet sich in Abschnitt 2.4.1.2.

Fragestellung 3 (therapienaive Jugendliche)

Für die Fragestellung 3 (therapienaive Jugendliche) legt der pU keine Daten vor. Allerdings überträgt der pU die Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 mit therapienaiven Erwachsenen auf therapienaive Jugendliche. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.5.1).

Fragestellung 4 (vorbehandelte Jugendliche)

Für die Fragestellung 4 (vorbehandelte Jugendliche) legt der pU keine Daten vor.

2.8.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Die Kommentierung bezieht sich in diesem und nachfolgenden Abschnitten, sofern nicht anders angegeben, ausschließlich auf therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) und vorbehandelte Erwachsene (Fragestellung 2), da der pU nur für diese Patientinnen und Patienten Daten vorlegt.

2.8.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Das Studiendesign und die Patientenpopulation sind für die eingeschlossenen Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 sowie ASPIRE nachvollziehbar beschrieben.

Der pU unterscheidet in der Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen (Fragestellung 2) zwischen Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation und ohne Umstellungsindikation. Die Studie ASPIRE ordnet er der Teilpopulation ohne Umstellungsindikation zu. Dieses Vorgehen ist sachgerecht (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU begründet für die Teilpopulation der therapienaiven Erwachsenen (Fragestellung 1) die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext damit, dass die Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 zum Großteil in Europa und Nordamerika durchgeführt wurden und das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils gemäß ihrem bestimmungsmäßigen Gebrauch verabreicht wurde. Zudem beschreibt der pU für therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) für die von ihm eingeschlossenen Endpunkte, dass sich deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, da keine Hinweise vorlägen, dass die Studienkollektive bezüglich ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen.

Der pU legt sowohl für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) als auch für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.8.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials der Ergebnisse aus den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 sind vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten der beiden Studien jeweils als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials der Ergebnisse aus der Studie ASPIRE ist vollständig beschrieben. Der pU schätzt es als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird aus folgenden Gründen nicht gefolgt: Aus den vorliegenden Studienunterlagen geht nicht hervor, wie die Randomisierungssequenz erzeugt wurde. Weiterhin ist unklar, ob die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Darüber hinaus waren die Auswertungen für keinen der Endpunkte präspezifiziert.

Aufgrund des endpunktübergreifenden hohen Verzerrungspotenzials werden die Ergebnisse zu allen berücksichtigten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ergebnisse der Endpunkte virologisches Ansprechen, CD4⁺-Zellzahl, Gesamtmortalität, SUEs sowie Abbruch wegen UEs ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt. Bei den Ergebnissen des ergänzend dargestellten Endpunkts CD4⁺-Zellzahl ist ein weiterer verzerrender Aspekt der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten und Patientinnen (> 5 Prozentpunkte), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs wirkt sich außerdem die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung potenziell verzerrend aus.

2.8.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.8.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.5) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Statistische Methodik und Effektmaße

Bei dichotomen Endpunkten wird in der Nutzenbewertung das vom pU vorgelegte relative Risiko (RR) für den Vergleich der Behandlungsgruppen herangezogen. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, wie die Berechnung vom pU jeweils genau durchgeführt wurde. Laut pU wird für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) zur Berechnung des RR und des zugehörigen Konfidenzintervalls ein verallgemeinertes lineares

Modell (GLM, via SAS proc genmod) verwendet. Unklar ist, welche Verteilung und somit auch Link-Funktion hierbei verwendet wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass der berichtete p-Wert auf einem Chi-Quadrat-Test beruht. Bei der Beschreibung der statistischen Methodik zu Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) wird davon ausgegangen, dass für die Berechnung des zugehörigen Konfidenzintervalls asymptotische Schätzungen, sowie für die berichteten p-Werte der Chi-Quadrat-Test verwendet werden.

Für die Betrachtung der Veränderung seit Studienbeginn wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für Fragestellung 1 die vom pU mittels adjustiertem gemischtem Modell mit wiederholten Messungen berechnete Mittelwertdifferenz herangezogen. Für Fragestellung 2 gibt der pU lediglich den p-Wert aus dem Wilcoxon-Test an, auf eine Effektschätzung verzichtet der pU hierbei.

Metaanalysen

Der pU beschreibt, für jeden Endpunkt studienübergreifend Metaanalysen durchzuführen, sofern zu mehr als 1 RCT Daten vorliegen und diese eine zumindest weitgehende identische Operationalisierung aufweisen. Da nur für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) 2 Studien vorliegen, beziehen sich die nachfolgenden Ausführungen ausschließlich auf diese Fragestellung.

Der pU legt Ergebnisse aus Metaanalysen sowohl basierend auf dem Modell mit festem Effekt als auch auf dem mit zufälligen Effekten vor. Da den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 ein identisches Studiendesign zugrunde liegt, werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse aus dem Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) herangezogen. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen den Studienergebnissen verwendet der pU den Q-Test sowie die I²-Statistik. Im Fall relevanter Heterogenität verzichtet der pU auf eine quantitative Effektschätzung. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Zur Visualisierung der Ergebnisse stellt der pU für die einzelnen Endpunkte die Effektschätzungen und die dazugehörigen Konfidenzintervalle in Form von Forest Plots dar. Sofern notwendig wurden eigene Metaanalysen basierend auf Modellen mit festem Effekt nach Mantel und Haenszel [9] durchgeführt.

Für kontinuierliche Endpunkte führt der pU Metaanalysen auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) durch. Abweichend von diesem Vorgehen wird für die Nutzenbewertung die Metaanalyse auf Basis der Mittelwertdifferenzen durchgeführt. Ergibt sich hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wird zur Beurteilung der Relevanz des Unterschiedes eine Metaanalyse auf Grundlage der SMD (Hedges' g) durchgeführt.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, sofern notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.

Sensitivitätsanalysen

Fragestellung 1

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4, auf die in den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 geplanten und durchgeführten Sensitivitätsanalysen und den dabei berücksichtigten Faktoren. Die Analyse führt er für den ergänzend dargestellten primären Endpunkt virologisches Ansprechen durch, wobei verschiedene Ersetzungsstrategien herangezogen werden. Da die Primäranalysen mittels Food-and-Drug-Administration(FDA)-Snapshot-Algorithmus sachgerecht sind, werden die Sensitivitätsanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet.

Als weitere Sensitivitätsanalyse wendet der pU zur Überprüfung der Ergebnisse aus der Metaanalyse mit festem Effekt, für die von ihm herangezogenen Endpunkte, das Modell mit zufälligen Effekten an. In der vorliegenden Situation ist die Metaanalyse mit festem Effekt als adäquat anzusehen. Die Sensitivitätsanalysen mit zufälligen Effekten werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Fragestellung 2

Zu Fragestellung 2 führt der pU keine Sensitivitätsanalysen durch.

2.8.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Ausgewertet wurde dieser Endpunkt in den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 zu Fragestellung 1 sowie in der Studie ASPIRE zu Fragestellung 2 jeweils als Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten zu Woche 48.

Morbidität

- AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C): eingeschlossen

Ziel einer ART ist es, den Ausbruch von AIDS zu verhindern. In den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 wurde dieser Endpunkt über die CDC-Klassifikation [10] erhoben. Laut der CDC-Klassifikation setzen sich die Klasse-C-Ereignisse (HIV-Infektion im Stadium AIDS) hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi-Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) bildet insgesamt das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche ab und ermöglicht die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von „AIDS-definierenden Erkrankungen“. Der Endpunkt ist damit unmittelbar patientenrelevant und wird eingeschlossen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der den Endpunkt allerdings unter der Endpunktkategorie Nebenwirkungen berücksichtigt.

- virologisches Ansprechen (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml): eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Der pU legt für alle eingeschlossenen Studien Auswertungen des virologischen Ansprechens gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus mit dem Trennwert < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml vor. Der pU verweist für die Patientenrelevanz dieses Endpunkts auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen des G-BA zu DTG, DTG/RPV, Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-alfenamid und Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovir-alfenamid [11-14]. Darüber hinaus eignet sich der Endpunkt als Surrogat für das Auftreten von „AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod“ [15-17].

Das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird das virologische Ansprechen jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse stimmen für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) mit denen des eigentlich interessierenden patientenrelevanten Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) überein.

- virologisches Versagen (≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml): eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Der pU legt für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) Auswertungen zum virologischen Versagen nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus vor und verwendet dabei den Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Auch für das virologische Versagen verweist der pU für dessen Patientenrelevanz auf vorangegangene G-BA-Beschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Kommentar zum virologischen Ansprechen) [15-17].

Wie das virologische Ansprechen ist auch das virologische Versagen per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird das virologische Versagen jedoch ebenfalls als Surrogatendpunkt für den Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse stimmen für Fragestellung 1 mit denen des eigentlich interessierenden patientenrelevanten Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) überein.

Für Fragestellung 2 liegen in den verfügbaren Unterlagen keine Ergebnisse zum Endpunkt virologisches Versagen vor. In der für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) berücksichtigten Studie ASPIRE wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vorbehandelt und virologisch supprimiert waren. Insbesondere für diese Patientenpopulation liefert das virologische Versagen über den Endpunkt virologisches Ansprechen hinausgehende Informationen. So bleibt bei der alleinigen Betrachtung des virologischen Ansprechens unklar, ob für Patientinnen und Patienten ohne virologischem Ansprechen entweder keine Werte vorlagen (z. B. wegen UEs, Tod oder Studienabbruch) oder ob ein virologisches Versagen vorlag. Da allerdings in der Studie ASPIRE nur wenige UEs, Studienabbrüche und keine Todesfälle auftraten, ist dieser Umstand für die vorliegende Nutzenbewertung von

untergeordneter Relevanz. Grundsätzlich ist jedoch die ergänzende Darstellung des virologischen Versagens insbesondere auch für vorbehandelte Patientinnen und Patienten sinnvoll.

- CD4⁺-Zellzahl: eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Der pU stuft die CD4⁺-Zellzahl als valides Surrogat für den immunologischen Status ein. So zeige eine Veränderung CD4⁺-Zellzahl das immunologische Ansprechen der ART.

Die CD4⁺-Zellzahl ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird die CD4⁺-Zellzahl jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 über die EQ-5D VAS erhoben.

Für dessen Erhebung ordnen Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Der pU legt Auswertungen zur mittleren Änderung der VAS zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn vor. Das Erfassen des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS wird als patientenrelevant eingestuft und die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Im Gegensatz zum pU wird die die EQ-5D VAS der Endpunktkategorie Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

- Veränderung der knochenspezifischen Biomarker (knochenspezifische alkalische Phosphatase [BSAP], Prokollagen 1-N-terminales Propeptid [P1NP], type 1 collagen cross-linked C-telopeptide [CTx], Osteocalcin): nicht eingeschlossen

Die Veränderung der knochenspezifischen Biomarker BSAP, P1NP, CTx und Osteocalcin jeweils zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn wurde in den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 erhoben.

Aus Sicht des pU beschreiben die knochenspezifischen Biomarker den Knochenumsatz und können somit ein Risiko für Knochenfrakturen anzeigen. Obgleich der pU aus den metaanalytisch zusammengefassten Ergebnissen der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 statistisch und klinisch relevante Vorteile für DTG/3TC im Vergleich mit DTG + FTC/TDF für alle 4 Biomarker beobachtet, zieht er die Ergebnisse dennoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Als Begründung führt er unter anderem an, dass die direkte Patientenrelevanz derzeit schwer zu beurteilen sei. Zudem seien innerhalb des betrachteten 48-Wochen-Zeitraums keine Effekte hinsichtlich der direkt relevanten Knochenbrüche aufgetreten. Weiterhin sprächen die vom pU beobachteten Belege für Effektmifikationen bei P1NP, CTx und Osteocalcin gegen einen Einschluss der Biomarker bei der Abwägung des

Zusatznutzens. Der pU diskutiert diese Endpunkte unter der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Die Veränderung der knochenspezifischen Biomarker BSAP, P1NP, CTx und Osteocalcin werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da es sich ausschließlich um Laborwerte handelt, die nicht per se patientenrelevant sind.

- Veränderung des Vitamin D-Spiegels: nicht eingeschlossen

Die Veränderung des Vitamin D-Spiegels zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn wurde in den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 erhoben.

Der pU begründet die Relevanz dieses Endpunkts damit, dass ein ausreichender Vitamin-D-Spiegel zur Erhaltung der Knochenmineraldichte beiträgt. Der pU diskutiert diesen Endpunkt unter der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Wie die Erhebung knochenspezifischer Biomarker beruht auch der Endpunkt Veränderung des Vitamin D-Spiegels ausschließlich auf Labordiagnostik und nicht auf einer für die Patientin oder den Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Daher ist dieser Endpunkt nicht per se patientenrelevant und wird in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D Utility Score: nicht eingeschlossen

Der EQ-5D Utility Score wurde in den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 erhoben.

Neben der oben beschriebenen VAS enthält der EQ-5D 5 Fragen zu verschiedenen Domänen des aktuellen Gesundheitszustands mit jeweils 5 Antwortkategorien.

Der EQ-5D Utility Score wurde in den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 mittels des Fragebogens EQ-5D-5L erhoben. Dabei wurde der Utility Score nicht anhand von Patientinnen und Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt [18]. Der Summenscore kann nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Der EQ-5D Utility Score wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (DAIDS Grad 3–4): eingeschlossen

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
 - Schlaflosigkeit (PT)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
 - Übelkeit (PT)

Von diesen UEs wurden für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) Schlaflosigkeit und Übelkeit auf Basis der Häufigkeit und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen ausgewählt.

2.8.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.8.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Die folgenden Aussagen beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene), für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) legt der pU keine Subgruppenanalysen vor.

Der pU gibt an, die Interaktion studienübergreifend auf Basis des Q-Tests im Rahmen von Metaanalysen, basierend auf einem Modell mit festem Effekt, zu berechnen. Der Methodik wird gefolgt.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 A für die Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) verschiedene Subgruppenmerkmale, die teilweise a priori geplant waren. Davon werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 35 Jahre / 35 bis 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Abstammung (weiß / afroamerikanisch oder afrikanischer Abstammung / asiatischer Abstammung / andere)
- HIV-1-RNA-Viruslast zu Studienbeginn (≤ 100 000 / > 100 000 Kopien/ml)

Der pU legt für die meisten eingeschlossenen Endpunkte Subgruppenanalysen vor. Auf Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtmortalität und AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) verzichtet der pU, da er die Betrachtung von Subgruppen aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in den eingeschlossenen Studien nicht für sinnvoll hält. Diese Einschätzung wird geteilt.

Die Erläuterung zur Auswahl der Subgruppenmerkmale findet sich in Abschnitt 2.3.2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.8.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von DTG/3TC herangezogen.

2.8.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von DTG/3TC herangezogen.

2.8.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von DTG/3TC herangezogen.

2.8.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.8.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Der pU gibt an für Fragestellung 1 2 direkt vergleichende RCTs mit hoher Qualität und sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial heranzuziehen. Der Nachweis des Zusatznutzen beruhe auf einer Metaanalyse beider Studien, was dem höchsten Evidenzgrad Ia entspräche. Diese Einschätzung ist sachgerecht.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Der pU gibt an, dass für Fragestellung 2 die Darstellung des Zusatznutzens nur eingeschränkt möglich war, weil für den von ihm identifizierten RCT nur Informationen aus einer Publikation vorlagen. Der von ihm identifizierten RCT ASPIRE ordnet er den Evidenzgrad Ib zu. Die Studie ASPIRE umfasst vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation hat der pU keine Studie identifiziert. Diese Einschätzung ist sachgerecht.

Fragestellung 3 (therapienaive Jugendliche) und Fragestellung 4 (vorbehandelte Jugendliche)

Für die Fragestellung 3 und Fragestellung 4 legt der pU keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.8.3.2).

2.8.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Der pU leitet für terapienaive HIV-1-infizierte Erwachsene anhand der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ab. Dies begründet er mit der Nichtunterlegenheit von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC für Endpunkte der Morbidität und Vorteilen in der Verträglichkeit von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. Vorteile in der Verträglichkeit sieht der pU gegeben durch einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtrate der UEs und einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC). Diesen Vorteilen stehe lediglich ein Beleg für einen geringeren Nutzen für Patientinnen und Patienten mit $CD4^+$ -Zellzahl $> 200 / mm^3$ bezüglich Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) gegenüber. Allerdings seien insgesamt nur wenige Ereignisse ($< 10 \%$) aufgetreten und der deutlich überwiegende Teil (ca. 90%) der Ereignisse unter DTG + 3TC weise den Schweregrad 1 oder 2 auf. Zudem betont der pU positive Effekte von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC hinsichtlich „drug related adverse events“ insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich bei den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 um doppelblinde Studien handle. Zusätzlich sieht er positive Effekte für die Biomarker BSAP, P1NP, CTx und Osteocalcin, ohne jedoch jeweils hieraus einen Zusatznutzen abzuleiten.

In der vorliegenden Nutzenwertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.3.2.3 und 2.8.4.3.2).

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Für vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation leitet der pU anhand der Studie ASPIRE keinen Zusatznutzen für DTG + 3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU begründet dies mit fehlenden statistisch signifikanten Unterschieden in Endpunkten der Morbidität, Mortalität und Sicherheit. Für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation identifiziert der pU keine Evidenz und leitet für diese Teilpopulation ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird geteilt.

Fragestellung 3 (therapienaive Jugendliche)

Der pU leitet für terapienaive Jugendliche einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC ab. Er gibt an, für diese Patientenpopulation keine Evidenz identifizieren und damit auch keinen Zusatznutzen für DTG + 3TC mittels vergleichender Evidenz ableiten zu können. Er gehe jedoch davon aus, dass bei nicht vorbehandelten Jugendlichen im Vergleich zu terapienaiven Erwachsenen keine relevant unterschiedlichen Behandlungseffekte hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC zu erwarten sind. Dies begründet er mit ähnlichen Krankheitsverläufen der HIV-1-Infektion und ähnlichen virologischen und immunologischen Prinzipien der ART bei Jugendlichen und Erwachsenen. Historische Studien zur Pharmakokinetik der Einzelsubstanzen DTG und 3TC hätten eine ausreichend vergleichbare Exposition der Wirkstoffe DTG und 3TC gezeigt, und somit sei eine Extrapolation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Erwachsenen auf Jugendliche mit ausreichender Verlässlichkeit möglich. Des Weiteren weist der pU darauf hin, dass für die Dosierung der Einzelsubstanzen, die in der zu bewertenden Kombinationstablette enthalten sind, bereits individuell die Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (DTG) bzw. für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg bestehe.

Die vom pU vorgebrachten Argumente sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von DTG + 3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für terapienaive Jugendliche nicht geeignet. Zudem legt der pU keine Quellen vor, die seine Aussagen zur Vergleichbarkeit von Jugendlichen und Erwachsenen mit HIV-1-Infektion belegen. Eine Begründung, warum das Vorgehen des pU nicht sachgerecht ist, ist Abschnitt 2.5.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Fragestellung 4 (vorbehandelte Jugendliche)

Für vorbehandelte Jugendliche legt der pU keine Daten zur Bewertung vor des Zusatznutzens von DTG/3TC vor und beansprucht keinen Zusatznutzen für vorbehandelte Jugendliche ab. Die Einschätzung des pU ist sachgerecht.

2.8.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.8.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von DTG/3TC eingesetzt.

2.8.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von DTG/3TC herangezogen.

2.8.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und stuft in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) den Endpunkt virologisches Ansprechen als anerkanntes Surrogat für das Auftreten von „AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod“ ein. Hierzu führt er die Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion [16], die Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection der Europäischen Arzneimittel-Agentur [15] und die frühe Nutzenbewertung von RPV A12-04 [17] an. Auch das virologische Versagen beschreibt der pU als Surrogatendpunkt für „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“.

Die CD4⁺-Zellzahl stuft der pU ebenfalls als validierten Surrogatendpunkt für den immunologischen Status des Patienten ein. So steige unter anderem bei Werten < 200 Zellen/ μ l das Risiko für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen. Wie in der Nutzenbewertung der Elvitegravir-Fixkombination dargelegt [19], wird die CD4⁺-Zellzahl – basierend auf der Arbeit von Hughes 2005 [20] – als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Surrogatparameter virologisches Ansprechen, virologisches Versagen sowie die CD4⁺-Zellzahl ergänzend dargestellt. Für Fragestellung 1 liegen für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) Ergebnisse vor.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem HIV-1 stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von DTG/3TC [4]. DTG/3TC ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI oder 3TC aufweisen. Der pU differenziert zudem therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten (siehe Fragestellung in Abschnitt 2.2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert für DTG/3TC sehr gute Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile. Außerdem soll die einfache Einnahme – 1 Tablette pro Tag – die Therapieadhärenz dauerhaft erhöhen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

1) Therapienaive Jugendliche und Erwachsene

Der pU ermittelt die Anzahl der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [21]. Die Datenbankabfrage erfolgte am 19.03.2019. Der pU beschränkt seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV-Infektion für das Diagnosejahr 2018. Der Datenbank ist die Anzahl der Meldefälle adjustiert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Von den vom pU auf diese Weise ermittelten 2818 Patientinnen und Patienten mit HIV sind 2778 erwachsene und 10 jugendliche Patientinnen und Patienten [22,23]. Die restlichen 30 Patientinnen und Patienten mit HIV sind entweder unter 12 Jahre alt oder weisen keine Altersangabe auf [24].

Im Anschluss zieht der pU diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die Primärresistenzen gegenüber INI oder 3TC aufweisen. Ausgehend von 3 deutschen Kohortenstudien [25-27] geht der pU von einem Anteilswert von 0,8 % für Primärresistenzen gegenüber 3TC aus. Den Anteilswert für Primärresistenzen gegenüber INI bezeichnet der pU als vernachlässigbar. Dementsprechend reduziert sich die Zielpopulation der therapienaiven Patientinnen und Patienten durch INI-Resistenzen nicht.

Von den erwachsenen Patientinnen und Patienten zieht der pU zusätzlich diejenigen mit einer Hepatitis-B-Virus(HBV)-Koinfektion ab, da er in diesen Fällen davon ausgeht, dass DTG/3TC

mit einer weiteren Komponente kombiniert werden muss. Hierfür setzt der pU auf Basis einer europäischen Kohortenstudie einen Anteil von 9,1 % an [28].

Bei einem GKV-Anteil von 87,71 % [29,30] ergeben sich somit laut pU insgesamt 2196 therapienaive erwachsene Patientinnen und Patienten und 9 therapienaive jugendliche Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

2) Vorbehandelte Jugendliche und Erwachsene

Für die Schätzung der Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten zieht der pU Angaben aus dem Epidemiologischen Bulletin des RKI vom November 2018 heran [31]. Diesem ist eine Anzahl von 86 100 (95 %-KI: 80 000 bis 92 400) Patientinnen und Patienten, die 2017 mit einer HIV-Infektion in Deutschland lebten, zu entnehmen. Davon waren 74 800 (95 %-KI: 69 100 bis 80 900) mit einer HIV-Infektion diagnostiziert und wiederum 68 800 (95 %-KI: 66 000 bis 71 600) davon wurden mit einer ART behandelt. 65 500 (95 %-KI: 62 800 bis 68 200) davon wurden erfolgreich mit einer ART behandelt. Daraus leitet der pU 3300 nicht erfolgreich mit ART behandelten Patientinnen und Patienten ab. Der pU addiert 3300 Patientinnen und Patienten mit jeweils 62 800 und 68 200 und kommt auf 66 100 bis 71 500 Patientinnen und Patienten.

Von den 66 000 bis 71 600 mit einer ART behandelten Patientinnen und Patienten schätzt der pU im nächsten Schritt jeweils den Anteil der Erwachsenen und Jugendlichen.

Aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (Datenbankabfrage am 01.03.2019) ermittelt der pU 50 342 HIV-Patientinnen und Patienten, die von 2001 bis 2018 gemeldet wurden [32]. HIV-Patientinnen und -Patienten, die vor 2001 diagnostiziert wurden, sind in der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 nicht erfasst. Von den 50 342 Patientinnen und Patienten sind laut pU 49 343 Erwachsene [33] und 174 Jugendliche [34]. Die restlichen Patientinnen und Patienten sind entweder unter 12 Jahre alt oder weisen keine Altersangabe auf. Der pU leitet hieraus einen Anteil von 98,02 % Erwachsener und 0,3456 % Jugendlicher ab. Übertragen auf die 66 100 bis 71 500 Patientinnen und Patienten ergeben sich 64 792 bis 70 085 vorbehandelte Erwachsene und 229 bis 248 vorbehandelte Jugendliche.

Im Anschluss zieht der pU diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die Resistenzen gegenüber INI (6,7 %) oder 3TC (16,7 %) aufweisen. Diese Angaben entnimmt der pU der deutschen ClinSurv-Resistenzstudie [25].

Von den erwachsenen Patientinnen und Patienten zieht der pU zusätzlich diejenigen mit einer HBV-Koinfektion ab. Hierfür setzt der pU auf Basis einer europäischen Kohortenstudie einen Anteil von 9,1 % an [28].

Bei einem GKV-Anteil von 87,71 % [29,30] ergeben sich somit insgesamt 38 360 bis 41 493 vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten und 155 bis 167 vorbehandelte jugendliche Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldefällen und sind rechnerisch nachvollziehbar. Folgende methodische Schwächen sind jedoch zu beachten:

Der pU geht davon aus, dass ausschließlich die jährlich neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten therapie-naiv sind. Von den 74 800 (95 %-KI: 69 100 bis 80 900) diagnostizierten Patientinnen und Patienten werden 68 800 (95 %-KI: 66 000 bis 71 600) mit ART behandelt [31], weshalb die Differenz dieser Patientengruppen ebenfalls für eine initiale ART infrage kommen kann.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass auch bisher nicht diagnostizierte Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen.

Der pU zieht von den Erwachsenen diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer HBV-Koinfektion ab. Die Fachinformation schließt diese Patientinnen und Patienten jedoch nicht aus, sondern empfiehlt im Falle der Anwendung von DTG/3TC bei dieser Patientengruppe die Anwendung eines zusätzlichen antiviralen Arzneimittels [4]. Für die Patientengruppe kommt eine Therapie mit DTG/3TC also trotzdem infrage.

Des Weiteren geht der pU nicht auf die Einschränkung der Zielpopulation auf Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg ein, wobei deren Auswirkung als gering anzusehen ist.

Innerhalb der vorbehandelten Patientinnen und Patienten berechnet der pU den Anteil der Erwachsenen und der Jugendlichen. Es sind 24 458 Patientinnen und Patienten, die vor 2001 diagnostiziert wurden, und deshalb in der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 nicht erfasst. Diese Patientinnen und Patienten vernachlässigt der pU, obwohl diese für das Betrachtungsjahr als Erwachsene hätten einbezogen werden müssen. Somit müsste der Anteil der Erwachsenen höher und der Anteil der Jugendlichen geringer ausfallen.

Der pU addiert bei der Berechnung der Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten die Anteile der Resistenzen gegenüber INI (6,7 %) und 3TC (16,7 %). Dies entspricht einer implizierten Annahme, dass die Resistenzen voneinander abhängig sind. Dies ist nicht nachvollziehbar. Außerdem ist der ClinSurv-Resistenzstudie [25] für vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz gegenüber 3TC aufweisen, ein Anteilswert in Höhe von 34 % zu entnehmen.

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zu den therapie-naiven Patientinnen und Patienten unterschätzt, während die Angaben des pU zu den vorbehandelten Patientinnen und Patienten trotz der oben genannten Unsicherheiten in der Größenordnung plausibel sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Aufgrund der derzeitigen Überlebensraten und der damit geringen Anzahl von Todesfällen geht der pU von einem Anstieg der Prävalenz aus. Diese Angabe ist plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) hat der G-BA RPV oder DTG jeweils in Kombination mit TAF oder Tenofoviridisoproxil + FTC oder Abacavir (ABC) + 3TC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren (Fragestellung 3) hat der G-BA RPV oder DTG jeweils in Kombination mit TAF + FTC oder ABC + 3TC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Für vorbehandelte Erwachsene (Fragestellung 2) und Jugendliche ab 12 Jahren (Fragestellung 4) hat der G-BA eine ART 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Für die vorbehandelten Patientengruppen stellt der pU die Kosten sowohl für eine Therapie mit Umstellungsindikation als auch ohne Umstellungsindikation dar. Da keine Unterschiede zwischen den 2 Darstellungen bestehen, werden die Kosten in der vorliegenden Dossierbewertung nicht separat aufgezeigt.

Für vorbehandelte Erwachsene (Fragestellung 2) stellt der pU für die individuelle ART beispielhaft die Jahrestherapiekosten für Efavirenz (EFV) + FTC/TDF und Maraviroc (MRC) + FTC/TAF dar. Für vorbehandelte Jugendliche (Fragestellung 4) stellt er für die individuelle ART beispielhaft die Jahrestherapiekosten für EFV + FTC/TAF und MRC + FTC/TAF dar. Der pU gibt an, dass seine Operationalisierung der individuellen ART in Form von 2 NRTI und einem 3. Kombinationspartner mit der deutsch-österreichischen Leitlinie [16] übereinstimmt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4,5,35-40].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,5,35-40].

Für die Fixkombination FTC/TAF vertauscht der pU die jeweils enthaltenen Wirkstoffmengen (200 mg FTC und 25 mg TAF statt 200 mg TAF und 25 mg FTC). Dies hat jedoch keine Konsequenz für die Jahrestherapiekosten.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von DTG/3TC geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2019, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben – abgesehen von EFV – korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2019 wieder.

Der pU berücksichtigt nicht den Festbetrag für EFV.

Für DTG in Kombination mit ABC + 3TC berechnet der pU die Arzneimittelkosten für eine Kombination aus DTG + ABC/3TC. Die Fixkombination DTG/ABC/3TC stellt eine wirtschaftlichere Alternative dar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für DTG/3TC und die zweckmäßigen Vergleichstherapien keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies begründet er damit, dass für die Inanspruchnahme genotypischer Resistenzbestimmungen kein regelhafter Unterschied zwischen den Arzneimitteln besteht. und zusätzliche Untersuchungen für ABC und MRC gemäß Fachinformation [37,40] nur initial, aber nicht in den Folgejahren anfallen. Das Vorgehen des pU ist daher nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 30 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten sowohl für die zu bewertende Therapie als auch die zweckmäßigen Vergleichstherapien ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Für DTG/3TC ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 9637,39 € Diese Angabe ist plausibel.

Die Spannen der Jahrestherapiekosten, die sich aus den Angaben des pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapie-naiven Patientengruppen ergeben, sind ebenfalls plausibel.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die vom pU beispielhaft gewählten Therapieregime für die vorbehandelten Patientengruppen sind rechnerisch nachvollziehbar. Für vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche stehen jeweils sowohl mindestens eine kostengünstigere als auch eine kostenintensivere Kombination zur Verfügung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von DTG/3TC.

Der pU nennt als Kontraindikation gemäß Fachinformation [4] eine Überempfindlichkeit gegen DTG oder 3TC oder einen der sonstigen Bestandteile. Außerdem gibt der pU an, dass weitere Einschränkungen aufgrund der patientenindividuellen Vorgeschichte vorliegen können.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zu den therapie-naiven Patientinnen und Patienten sind unterschätzt, da er davon ausgeht, dass ausschließlich die jährlich neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten therapie-naiv sind. Von den 74 800 (95 %-KI: 69 100 bis 80 900) diagnostizierten Patientinnen und Patienten werden 68 800 (95 %-KI: 66 000 bis 71 600) mit ART behandelt [31], weshalb die Differenz dieser Patientengruppen ebenfalls für eine initiale ART infrage kommen kann.

Die Angaben des pU zu den vorbehandelten Patientinnen und Patienten sind in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für DTG/3TC und die Spannen der Jahrestherapiekosten, die sich aus den Angaben des pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapie-naiven Patientengruppen ergeben, sind plausibel. Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten macht der pU beispielhaft Kostenangaben für EFV + FTC/TDF bzw. EFV + FTC/TAF als kostengünstige und MRC + FTC/TAF als kostenintensive Kombination. Für vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche stehen jeweils sowohl mindestens eine kostengünstigere als auch eine kostenintensivere Kombination zur Verfügung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dolutegravir/Lamivudin wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 28 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 28: DTG/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt
	mit Umstellungsindikation		Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
4	vorbehandelte Jugendliche ^c , die mit HIV-1 infiziert sind ^b	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	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.
c: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
DTG/3TC	mit HIV-1 infizierte Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder 3TC aufweisen	40 720–43 865 ^a	Die Angaben des pU zu den therapienaiven Patientinnen und Patienten sind unterschätzt, da er davon ausgeht, dass ausschließlich die jährlich neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten therapienaiv sind. Von den 74 800 (95 %-KI: 69 100 bis 80 900) diagnostizierten Patientinnen und Patienten werden 68 800 (95 %-KI: 66 000 bis 71 600) mit ART behandelt [31], weshalb die Differenz dieser Patientengruppen ebenfalls für eine initiale ART infrage kommen kann. Die Angaben des pU zu den vorbehandelten Patientinnen und Patienten sind trotz Unsicherheiten in der Größenordnung plausibel.
	therapienaive Erwachsene	2196 ^b	
	therapienaive Jugendliche ^c	9 ^b	
	vorbehandelte Erwachsene	38 360–41 493 ^b	
	vorbehandelte Jugendliche ^c	155–167 ^b	
<p>a: Summierung der Angabe des pU b: Angaben des pU c: ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg 3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
DTG/3TC	therapienaive Erwachsene	9637,39	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
RPV oder DTG + 2 NRTI ^b		5083,23–14 628,02	
DTG/3TC	therapienaive Jugendliche ^d	9637,39	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
RPV oder DTG + 2 NRTI ^c		10 058,31–14 628,02	
DTG/3TC	vorbehandelte Erwachsene	9637,39	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
individuelle ART		3150,27–18 294,98	
DTG/3TC	vorbehandelte Jugendliche ^d	9637,39	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
individuelle ART		8575,59–18 294,98	

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
b: TAF oder Tenofovirdisoproxil + FTC oder ABC + 3TC
c: TAF + FTC oder ABC + 3TC
d: ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRC: Maraviroc; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralafenamid

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anwendungsgebiete

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

Dovato sollte von einem Arzt verschrieben werden, der über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügt.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen)

Die empfohlene Dosis von Dovato für Erwachsene und Jugendliche beträgt eine 50 mg/300 mg-Tablette einmal täglich.

Dosisanpassungen

Sollte eine Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Proteaseinhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation) indiziert sein, steht ein Monopräparat mit Dolutegravir zur Verfügung. In diesen Fällen sollte der Arzt auf die jeweilige Produktinformation für Dolutegravir zurückgreifen.

Versäumte Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Dovato versäumt, sollte er diese so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Dovato bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Dovato wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dovato bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dovato bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dovato kann mit einer oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, Del Rio C, Eron JJ, Gallant JE et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA 2016; 316(2): 191-210.
4. ViiV Healthcare. Dovato 50 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. ViiV Healthcare. Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Gilead. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 25.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
8. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. J Clin Epidemiol 2018; 94: 69-75.
9. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst 1959; 22(4): 719-748.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection [online]. 2014 [Zugriff: 05.02.2019]. URL: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_e#Tab.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 07.08.2014.

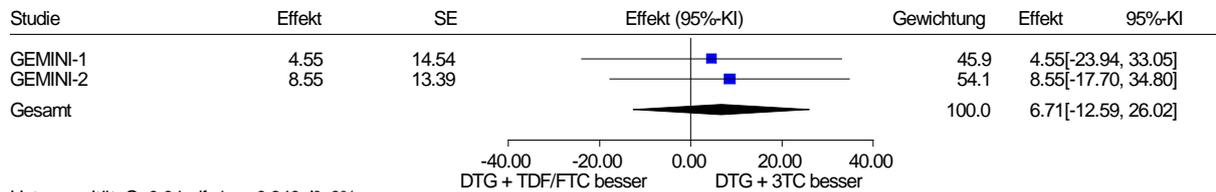
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 16.03.2018.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dolutegravir/Rilpivirin. 06.12.2018.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 20.12.2018.
15. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection: EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3 [online]. 20.04.2016 [Zugriff: 17.04.2019]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf.
16. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion [online]. 2017 [Zugriff: 17.04.2019]. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04 [online]. 12.04.2012. URL: <https://www.iqwig.de>.
18. Van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 2.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 21.08.2019]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-25 [online]. 12.09.2013 [Zugriff: 10.09.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
20. Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
21. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Abfrage Anzahl inzidenter Patienten 2018. 2019.

22. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Abfrage Anzahl im Jahr 2018 inzidenter Erwachsener. 2019.
23. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Abfrage Anzahl im Jahr 2018 inzidenter Jugendlicher. 2019.
24. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Abfrage Anzahl im Jahr 2018 inzidenter Kinder und Patienten unbekanntes Alters. 2019.
25. Schmidt D, Kollan C, Fatkenheuer G, Schulter E, Stellbrink HJ, Noah C et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. PLoS One 2014; 9(8): e104474.
26. Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, Jessen H, Hillenbrand H, Günsenheimer-Bartmeyer B et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One 2019; 14(1): e0209605.
27. Hauser A. Trends for transmitted drug resistance and prevalence of non-B subtypes in recent infections: results from the national molecular surveillance, Germany, 2013-2016. 15th European Meeting on HIV & Hepatitis 2017.
28. Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS 2005; 19(6): 593-601.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF18Bund [online]. 03.2019 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf.
30. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 30.09.2018 [online]. 2019 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
31. Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland: Stand Ende 2017. Epidemiologisches Bulletin 2018; 47.
32. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Abfrage Anzahl inzidenter Patienten 2001 bis 2018. 2019.
33. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Abfrage Anzahl inzidenter Erwachsener 2001 bis 2018. 2019.
34. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Abfrage Anzahl der Patienten, die im Jahr 2019 12 bis 17 Jahre alt sind. 2019.

35. Gilead. Descovy: Fachinformation [online]. 2018 [Zugriff: 13.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. Hormosan. Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Hormosan 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2018 [Zugriff: 13.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Hormosan. Abacavir/Lamivudin Hormosan 600 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2018 [Zugriff: 13.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. Janssen. EDURANT 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Teva. Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2018 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. ViiV Healthcare. Maraviroc: Fachinformation [online]. 2018 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Metaanalysen (Fragestellung 1)

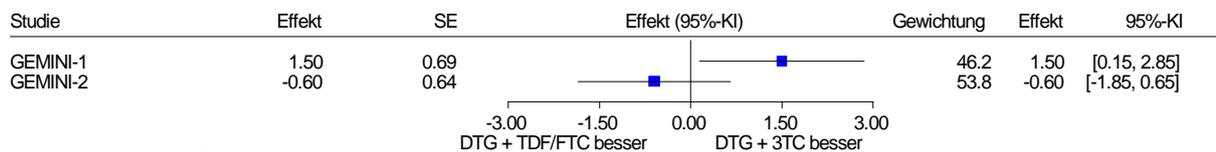
DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
CD4⁺-Zellzahl
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: Q=0.04, df=1, p=0.840, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.68, p=0.496

Abbildung 1: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt CD4⁺-Zellzahl, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

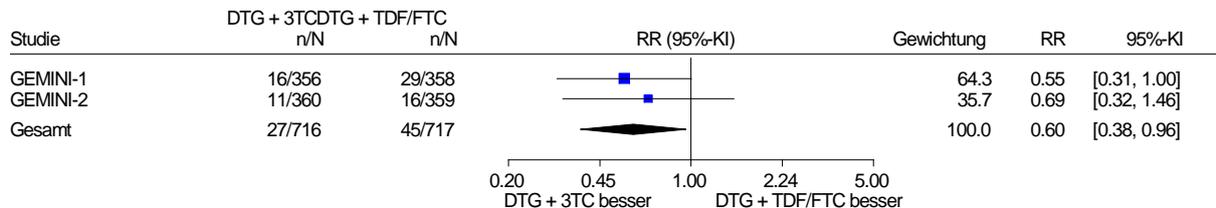
DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
EQ-5D VAS
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=5.00, df=1, p=0.025, I²=80.0%

Abbildung 2: Metaanalyse, Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
Schlaflosigkeit (PT)
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: Q=0.19, df=1, p=0.665, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.14, p=0.032

Abbildung 3: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Schlaflosigkeit, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
 Übelkeit (PT)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

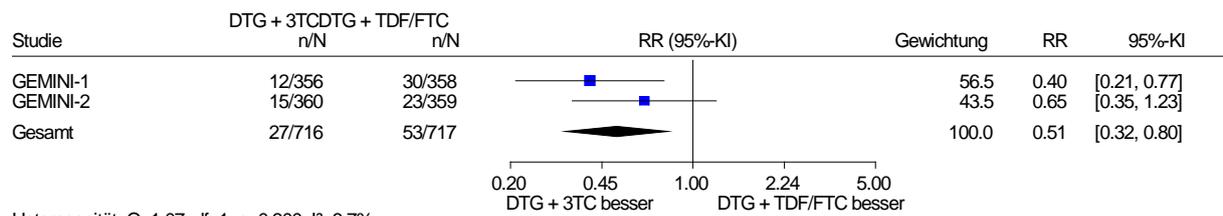


Abbildung 4: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Übelkeit, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) sind nachfolgend nicht dargestellt, da keine Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 31: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 3TC N = 356	DTG + TDF/FTC N = 358
Gesamtrate UEs	276 (78)	295 (82)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	183 (51)	187 (52)
Nasopharyngitis	33 (9)	37 (10)
Infektion der oberen Atemwege	24 (7)	22 (6)
Pharyngitis	23 (6)	13 (4)
Syphilis	17 (5)	15 (4)
Bronchitis	20 (6)	11 (3)
Grippe	14 (4)	11 (3)
Gastroenteritis	10 (3)	11 (3)
Sinusitis	12 (3)	9 (3)
Gonorrhoe	9 (3)	10 (3)
Tonsillitis	10 (3)	8 (2)
Herpes zoster	4 (1)	13 (4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	103 (29)	127 (35)
Diarrhoe	33 (9)	42 (12)
Uebelkeit	12 (3)	30 (8)
Abdominalschmerz	11 (3)	9 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	57 (16)	76 (21)
Kopfschmerzen	40 (11)	44 (12)
Psychiatrische Erkrankungen	54 (15)	60 (17)
Schlaflosigkeit	16 (4)	29 (8)
Depression	9 (3)	10 (3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	51 (14)	52 (15)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	41 (12)	55 (15)
Rueckenschmerzen	19 (5)	19 (5)
Arthralgie	5 (1)	11 (3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41 (12)	48 (13)
Fieber	15 (4)	11 (3)
Ermuedung	13 (4)	12 (3)
Grippeaehnliche Erkrankung	11 (3)	12 (3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (10)	53 (15)
Husten	7 (2)	14 (4)
Schmerzen im Oropharynx	7 (2)	12 (3)

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 3TC N = 356	DTG + TDF/FTC N = 358
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33 (9)	25 (7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (4)	18 (5)
Anogenitalwarzen	8 (2)	11 (3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (5)	11 (3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (4)	15 (4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (3)	15 (4)
Untersuchungen	15 (4)	10 (3)
Gefaesserkrankungen	11 (3)	11 (3)
Augenerkrankungen	4 (1)	14 (4)
Erkrankungen des Immunsystems	8 (2)	10 (3)

a: Der pU macht keine Angabe nach welcher MedDRA-Version die Nebenwirkungen kodiert wurden. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde aus MedDRA-Version 22.0 ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 32: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 3TC N = 360	DTG + TDF/FTC N = 359
Gesamtrate UEs	267 (74)	284 (79)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	180 (50)	204 (57)
Nasopharyngitis	22 (6)	41 (11)
Infektion der oberen Atemwege	32 (9)	22 (6)
Pharyngitis	13 (4)	19 (5)
Grippe	8 (2)	17 (5)
Syphilis	10 (3)	12 (3)
Virusinfektion der Atemwege	11 (3)	9 (3)
Bronchitis	8 (2)	10 (3)
Gastroenteritis	7 (2)	11 (3)
Tonsillitis	10 (3)	8 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105 (29)	118 (33)
Diarrhoe	35 (10)	35 (10)
Uebelkeit	15 (4)	23 (6)
Abdominalschmerz	7 (2)	13 (4)
Haemorrhoiden	8 (2)	10 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	53 (15)	57 (16)
Kopfschmerzen	31 (9)	31 (9)
Schwindelgefühl	7 (2)	13 (4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	53 (15)	44 (12)
Rueckenschmerzen	16 (4)	12 (3)
Arthralgie	10 (3)	15 (4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	42 (12)	48 (13)
Ausschlag	4 (1)	10 (3)
Psychiatrische Erkrankungen	41 (11)	45 (13)
Schlaflosigkeit	11 (3)	16 (4)
Angst	9 (3)	11 (3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44 (12)	34 (9)
Ermuedung	10 (3)	6 (2)
Grippeaehnliche Erkrankung	10 (3)	6 (2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (10)	36 (10)

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 3TC N = 360	DTG + TDF/FTC N = 359
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (9)	39 (11)
Schmerzen im Oropharynx	11 (3)	9 (3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (10)	21 (6)
Untersuchungen	16 (4)	21 (6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	22 (6)	12 (3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (4)	17 (5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (4)	12 (3)

a: Der pU macht keine Angabe nach welcher MedDRA-Version die Nebenwirkungen kodiert wurden. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde aus MedDRA-Version 22.0 ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 33: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 3TC N = 356	DTG + TDF/FTC N = 358
Gesamtrate SUEs	21 (6)	22 (6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (3)	10 (3)

a: Der pU macht keine Angabe nach welcher MedDRA-Version die Nebenwirkungen kodiert wurden. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde aus MedDRA-Version 22.0 ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. 3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus

Tabelle 34: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 3TC N = 360	DTG + TDF/FTC N = 359
Gesamtrate SUEs	29 (8)	33 (9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (3)	10 (3)

a: Der pU macht keine Angabe nach welcher MedDRA-Version die Nebenwirkungen kodiert wurden. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde aus MedDRA-Version 22.0 ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. 3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus

Tabelle 35: Abbruch wegen UEs– RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 3TC N = 356	DTG + TDF/FTC N = 358
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	7 (2)	8 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (< 1)	1 (< 1)
Hepatitis A	2 (< 1)	0 (0)
Akute Hepatitis C	1 (< 1)	0 (0)
Hepatitis C	0 (0)	1 (< 1)
Lungentuberkulose	1 (< 1)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (1)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (< 1)	0 (0)
Psychose	1 (< 1)	0 (0)
Schlafstörung	1 (< 1)	0 (0)
Substanzbedingte psychotische Störung	1 (< 1)	0 (0)
Suizidversuch	1 (< 1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	2 (< 1)
Osteoporose	0 (0)	1 (< 1)
Rhabdomyolyse	0 (0)	1 (< 1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (< 1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0)	2 (< 1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (< 1)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0 (0)	1 (< 1)
Untersuchungen	0 (0)	1 (< 1)
Renale Kreatininclearance vermindert	0 (0)	1 (< 1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (< 1)
B-Zell-Lymphom	0 (0)	1 (< 1)

a: Der pU macht keine Angabe nach welcher MedDRA-Version die Nebenwirkungen kodiert wurden. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde aus MedDRA-Version 22.0 ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 36: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 3TC N = 360	DTG + TDF/FTC N = 359
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	8 (2)	8 (2)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (< 1)	4 (1)
Angst	1 (< 1)	1 (< 1)
Depression	1 (< 1)	1 (< 1)
Suizidgedanken	1 (< 1)	1 (< 1)
Alkoholpsychose	0 (0)	1 (< 1)
Suizidversuch	0 (0)	1 (< 1)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (< 1)	1 (< 1)
Hepatitis alkoholisch	1 (< 1)	1 (< 1)
Lebertoxizitaet	1 (< 1)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (< 1)	1 (< 1)
Hepatitis A	0 (0)	1 (< 1)
Tuberkuloese Pleuritis	1 (< 1)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (< 1)	1 (< 1)
Burkitt-Lymphom	1 (< 1)	0 (0)
Non-Hodgkin-Lymphom	0 (0)	1 (< 1)
Herzerkrankungen	1 (< 1)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (< 1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (< 1)
Ueberdosis	0 (0)	1 (< 1)
Untersuchungen	0 (0)	1 (< 1)
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	0 (0)	1 (< 1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (< 1)	0 (0)
Nierenfunktionsbeeintraehtigung	1 (< 1)	0 (0)

a: Der pU macht keine Angabe nach welcher MedDRA-Version die Nebenwirkungen kodiert wurden. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde aus MedDRA-Version 22.0 ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Trauth, Janina	ja	ja / ja	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Aidshilfe	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?