IQWiG-Berichte – Nr. 871

Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion) –

Addendum zum Auftrag A19-55

Addendum

Auftrag: A19-102
Version: 1.0
Stand: 16.01.2020

Impressum

Herausgeber
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema
Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion) – Addendum zum Auftrag A19-55

Auftraggeber
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags
09.12.2019

Interne Auftragsnummer:
A19-102

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Virginia Seiffart
- Katharina Biester
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Sabine Ostlender

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

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **iv**
Abbildungsverzeichnis ..... **v**
Abkürzungsverzeichnis ..... **vi**
1 Hintergrund **1**
2 Bewertung der nachgereichten Daten (Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene) **2**
2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen **2**
2.1.1 Ergebnisse 2
2.1.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 9
2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **10**
2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 10
2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 13
2.3 Zusammenfassung **13**
3 Literatur **14**
Anhang A – Metaanalysen **18**
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen **19**
Anhang C – Subgruppenergebnisse für das Merkmal CD4$^+$-Zellzahl zu Studienbeginn **29**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) 3
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) 6
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) 11
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) 13
Tabelle 5: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1) 20
Tabelle 6: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1) 22
Tabelle 7: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-1) 23
Tabelle 8: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2) 25
Tabelle 9: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2) 27
Tabelle 10: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene, GEMINI-2) 28
Tabelle 11: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) 29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode), Nebenwirkungen: Arthralgie, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR 18

Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode), Nebenwirkungen: Nasopharyngitis, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR 18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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 Questionnaire – 5 Dimensions
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDF	Tenofovirdisoproxil
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.12.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-55 (Dolutegravir/Lamivudin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zu Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC) in Modul 4 A [2] für therapienaive Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert[1] sind (Fragestellung 1), die Studien GEMINI-1 [3-11] und GEMINI-2 [3,12-20] vorgelegt. Beide Studien wurden für die Nutzenbewertung von DTG/3TC herangezogen [1]. Die Angaben im Dossier des pU beruhen jeweils auf den Datenschnitten zu Woche 48. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [21] hat der pU die Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 nach 96 Wochen vorgelegt [22-26].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Der Auftrag umfasst zudem eine Subgruppenanalyse für die Ergebnisse zu Woche 96 für das Subgruppenmerkmal Anzahl Cluster-of-Differentiation-4-positiver Zellen ($CD4^+$-Zellzahl) zu Studienbeginn (≤ 200 Zellen/µl und > 200 Zellen/µl).

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

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

2 Bewertung der nachgereichten Daten (Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven Erwachsenen (Fragestellung 1) wurden für die Nutzenbewertung die Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 herangezogen. Bei den Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudien, in die therapienaive HIV-1-infizierte Erwachsene mit einer HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast von 1000 bis 500 000 Kopien/ml zu Screening eingeschlossen wurden. Das Design dieser Studien sowie die Charakterisierung der Interventionen und der Studienpopulationen sind in der Dossierbewertung A19-55 [1] dargestellt.

In dem vorliegenden Addendum erfolgt die Bewertung der vom pU für Fragestellung 1 nachgereichten Daten zu Woche 96 sowie gemäß Auftrag zusätzlich die Bewertung der Subgruppenanalysen für die Ergebnisse zu Woche 96 zu dem Subgruppenmerkmal $CD4^+$-Zellzahl zu Studienbeginn (≤ 200 Zellen/mm³, > 200 Zellen/mm³).

2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.1 Ergebnisse

Eine detaillierte Beschreibung und Begründung zur Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte findet sich in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-55. Die Einschätzung des endpunktübergreifenden wie auch des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials entspricht der Einschätzung in der Dossierbewertung A19-55.

Tabelle 1 und Tabelle 2 fassen die Ergebnisse zum Datenschnitt zu 96 Wochen zum Vergleich von DTG + 3TC mit der Kombination aus DTG und der Fixkombination aus Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin (DTG + TDF/FTC) bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A. Tabellen zu häufigen unerwünschten Ereignissen (UEs), häufigen schwerwiegenden UEs (SUEs) und 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 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Studie**	**DTG + 3TC** **N**	**DTG + 3TC** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**DTG + TDF/FTC** **N**	**DTG + TDF/FTC** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC** **RR [95 %-KI]; p-Wert[a, b]**
Mortalität					
Gesamtmortalität					
GEMINI-1	356	1 (0,3[c])	358	0 (0)	3,02 [0,12; 73,81]; 0,499
GEMINI-2	360	2 (0,6[c])	359	0 (0)	6,98 [0,36; 134,66]; 0,198
Gesamt					4,74 [0,54; 41,59]; 0,160
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
GEMINI-1	356	4 (1)	358	2 (0,6[c])	1,97 [0,37; 10,60]; 0,430
GEMINI-2	360	3 (0,8[c])	359	1 (0,3[c])	2,91 [0,30; 27,88]; 0,355
Gesamt					2,26 [0,59; 8,71]; 0,235
ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)[d]					
GEMINI-1	356	300 (84)	358	320 (89)	0,95 [0,90; 1,01]; 0,091
GEMINI-2	360	316 (88)	359	322 (90)	0,98 [0,93; 1,03]; 0,489
Gesamt					0,96 [0,93; 1,00]; 0,055
ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml)[d]					
GEMINI-1	356	11 (3)	358	5 (1)	2,19 [0,77; 6,20]; 0,139
GEMINI-2	360	11 (3)	359	9 (3)	1,22 [0,51; 2,91]; 0,655
Gesamt					1,55 [0,80; 3,02]; 0,198
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Endpunkt nicht erhoben			
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
GEMINI-1	356	299 (84)	358	309 (86)	—
GEMINI-2	360	292 (81)	359	300 (84)	—
SUEs[e]					
GEMINI-1	356	30 (8)	358	30 (8)	1,00 [0,62; 1,63]; 0,984
GEMINI-2	360	32 (9)	359	37 (10)	0,87 [0,55; 1,36]; 0,543
Gesamt					0,93 [0,67; 1,29]; 0,660
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)					
GEMINI-1	356	32 (9)	358	30 (8)	1,08 [0,67; 1,73]; 0,762
GEMINI-2	360	33 (9)	359	41 (11)	0,81 [0,52; 1,24]; 0,329
Gesamt					0,92 [0,67; 1,74]; 0,627

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC N	 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	DTG + TDF/FTC N	 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC RR [95 %-KI]; p-Wert[a, b]
Nebenwirkungen					
Abbruch wegen UEs					
GEMINI-1	356	14 (4)	358	11 (3)	1,28 [0,59; 2,78]; 0,531
GEMINI-2	360	10 (3)	359	12 (3)	0,85 [0,37; 1,93]; 0,692
Gesamt					1,06 [0,60; 1,86]; 0,848
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)					
GEMINI-1	356	131 (37)	358	141 (39)	0,93 [0,77; 1,13]; 0,474
GEMINI-2	360	123 (34)	359	139 (39)	0,88 [0,72; 1,07]; 0,190
Gesamt					0,91 [0,79; 1,13]; 0,158
Übelkeit (PT, UE)					
GEMINI-1	356	13 (4)	358	32 (9)	0,41 [0,22; 0,77]; 0,005
GEMINI-2	360	16 (4)	359	26 (7)	0,61 [0,34; 1,12]; 0,114
Gesamt					0,50 [0,33; 0,78]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)					
GEMINI-1	356	70 (20)	358	61 (17)	1,17 [0,86; 1,59]; 0,329
GEMINI-2	360	57 (16)	359	65 (18)	0,87 [0,63; 1,21]; 0,414
Gesamt					1,02 [0,81; 1,27]; 0,876
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)					
GEMINI-1	356	68 (19)	358	83 (23)	0,83 [0,62; 1,10]; 0,187
GEMINI-2	360	60 (17)	359	77 (21)	0,77 [0,57; 1,05]; 0,095
Gesamt					0,80 [0,65; 0,99]; 0,038
Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE)					
GEMINI-1	356	75 (21)	358	77 (22)	0,98 [0,74; 1,30]; 0,903
GEMINI-2	360	49 (14)	359	61 (17)	0,80 [0,57; 1,13]; 0,213
Gesamt					0,90 [0,73; 1,12]; 0,357
Nasopharyngitis (PT, UE)					
GEMINI-1	356	40 (11)	358	53 (15)	0,76 [0,52; 1,11][f]; k. A.
GEMINI-2	360	31 (9)	359	61 (17)	0,51 [0,34; 0,76][f]; k. A.
Gesamt					0,62 [0,47; 0,82]; < 0,001[g]
Arthralgie (PT, UE)					
GEMINI-1	356	5 (1)	358	18 (5)	0,28 [0,10; 0,74][f]; k. A.
GEMINI-2	360	15 (4)	359	20 (6)	0,75 [0,39; 1,44][f]; k. A.
Gesamt					0,53 [0,31; 0,896]; 0,018[g]

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

a: sofern nicht anders angegeben, Modellierung unklar, adjustiert wird für $CD4^+$-Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 Zellen/mm^3) und Viruslast (≤ 100 000 vs. > 100 000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline; Teststatistik unklar
b: sofern nicht anders angegeben, Gesamteffekt: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)
c: eigene Berechnung
d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus
e: ohne tödliche SUEs
f: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)
g: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz, Mantel-Haenszel)

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: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**DTG + 3TC**			**DTG + TDF/FTC**			**DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC**
Studie	**N[a]**	**Werte Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Woche 96 MW (SD)**	**N[a]**	**Werte Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Woche 96 MW (SD)**	**MD [95 %-KI]; p-Wert**
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS[b])							
GEMINI-1	k. A.	87,4 (11,61)	3,2 (11,80)	k. A.	84,6 (13,93)	3,2 (14,18)	1,7 [0,2; 3,2]; 0,027[c]
GEMINI-2	k. A.	85,6 (12,41)	4,4 (11,16)	k. A.	85,7 (12,89)	5,0 (12,84)	−0,7 [−2,1; 0,7]; 0,318[c]
Gesamt	Heterogenität: Q = 5,3; df = 1; p = 0,022; I^2 = 81,0 %[d]						
ergänzend: Surrogatendpunkt $CD4^+$-Zellzahl/mm^3							
GEMINI-1	356	464,2 (222,5)	264,1 (203,0)	358	453,6 (195,6)	254,3 (207,1)	10,85 [−20,70; 42,40]; 0,500[d]
GEMINI-2	360	459,8 (216,2)	268,3 (195,6)	359.	469,0 (229,2)	265,3 (207,6)	7,40 [−23,17; 37,97]; 0,635[d]
Gesamt							9,07 [−12,88; 31,03]; 0,418[e]

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: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für DTG/3TC
c: MMRM-LOCF-Auswertung; 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: MMRM adjustiert für Behandlung, Visite, Baseline Plasma-HIV-1 RNA, Baseline $CD4^+$-Zellzahl, sowie Interaktionen zwischen Behandlung und Visite, Baseline $CD4^+$-Zellzahl und Visite
e: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode)
3TC: Lamivudin; $CD4^+$: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; HIV 1: humanes Immundefizienz Virus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TDF: Tenofovirdisoproxil; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Daten können bei metaanalytischer Zusammenfassung der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 Belege, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Ergebnisse beider Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus

ergibt sich 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 $CD4^+$-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 jeweiligen Metaanalyse der Ergebnisse beider Studien 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 den Endpunkt Gesundheitszustand 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 für diesen Endpunkt 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 der Ergebnisse beider Studien 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

Die Methodik zur Auswahl spezifischer UEs ist in der Dossierbewertung A19-55 im Abschnitt 2.8.4.3.2 beschrieben.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten: Übelkeit

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der Metaanalyse der Ergebnisse beider Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings zeigt sich für den in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts enthaltenen bevorzugten Begriff (PT) Übelkeit in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. Daraus ergibt sich insgesamt 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, Psychiatrische Erkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse der Ergebnisse beider Studien 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 für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Nasopharyngitis und Arthralgie

Für die Endpunkte Nasopharyngitis sowie Arthralgie zeigt sich in der Metaanalyse der Ergebnisse beider Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Beleg für einen geringeren Schaden von DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC.

2.1.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende präspezifizierte Effektmodifikatoren betrachtet:

- 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)

Gemäß der Beauftragung durch den G-BA werden zusätzlich die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal $CD4^+$-Zellzahl zu Studienbeginn (≤ 200 Zellen/mm³; > 200 Zellen/mm³) bewertet.

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 lagen für alle betrachteten potenziellen Effektmodifikatoren mit den präspezifizierten Subgruppen Interaktionstestungen über beide Studien vor. Für die übrigen eingeschlossenen Endpunkte lagen nur für die präspezifizierten Subgruppenmerkmale Geschlecht und HIV-1-RNA-Viruslast zu Studienbeginn Ergebnisse über beide Studien vor.

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 für die Merkmale Geschlecht, Alter, Abstammung und HIV-1-RNA Viruslast keine Effektmodifikationen.

Für das Merkmal $CD4^+$-Zellzahl zu Studienbeginn zeigt sich für den Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang C des vorliegenden Addendums dargestellt. Für Patientinnen und Patienten mit einer Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von DTG + 3TC. Für Patientinnen und Patienten mit einer Zellzahl > 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.2 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 [27].

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.

2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1.1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die spezifischen UEs Übelkeit, Nasopharyngitis und Arthralgie

Alle aufgetretenen Ereignisse der spezifischen UEs Übelkeit und Nasopharyngitis waren nicht schwerwiegend / nicht schwer. Für das spezifische UE Arthralgie waren die aufgetretenen Ereignisse bis auf 1 Ereignis im DTG + TDF/FTC-Arm der Studie GEMINI-2 nicht schwerwiegend / nicht schwer. Die Endpunkte werden deshalb der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

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

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC** **Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 96 (MW)** **Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,3 %–0,6 % vs. 0 %[c] RR: 4,74 [0,54; 41,59]; p = 0,160	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	0,8 %–1 % vs. 1 %–2 %[c] RR: 2,26 [0,59; 8,71]; p = 0,235	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ergänzend dargestellt:		
virologisches Ansprechen[d]	84 %–88 % vs. 89 %–90 %[c] RR: 0,96 [0,93; 1,00]; p = 0,055	
virologisches Versagen[d]	3 % vs. 1 %–3 %[c] RR: 1,55 [0,80; 3,02]; p = 0,198	
$CD4^+$-Zellzahl/mm^3	Änderung: 264,1–268,3 vs. 254,3–265,3[c] MD: 9,07 [−12,88; 31,03]; p = 0,418	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Änderung: 3,2–4,4 vs. 3,2–5,0[c] MD: –[e]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben.	
Nebenwirkungen		
SUEs	8 %–9 % vs. 8 %–10 %[c] RR: 0,93 [0,67; 1,29]; p = 0,660	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	9 % vs. 8 %–11 %[c] RR: 0,92 [0,67; 1,74]; p = 0,627	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	3 %–4 % vs. 3 %[c] RR: 1,06 [0,60; 1,86]; p = 0,848	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	34 %–37 % vs. 39 %[c] RR: 0,91 [0,79; 1,13]; p = 0,158	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Übelkeit (PT, UE)	4 % vs. 7 %–9 %[c] RR: 0,50 [0,33; 0,78]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC** **Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 96 (MW)** **Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	16 %–20 % vs. 17 %–18 %[c] RR: 1,02 [0,81; 1,27]; p = 0,876	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)	17 %–19 % vs. 21 %–23 %[c] RR: 0,80 [0,65; 0,99]; p = 0,038	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt[f]
Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE)	14 %–21 % vs. 17 %–22 %[c] RR: 0,90 [0,73; 1,12]; p = 0,357	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Nasopharyngitis (PT, UE)	9 %–11 % vs. 15 %–17 %[c] RR: 0,62 [0,47; 0,82]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0{,}80 \leq KI_o < 0{,}90$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Arthraligie (PT, UE)	1 %–4 % vs. 5 %–6 %[c] RR: 0,53 [0,31; 0,896]; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0{,}80 \leq KI_o < 0{,}90$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering

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.
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 Immundefizienz Virus; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: 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: beträchtlich ▪ Nasopharyngitis: Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Arthralgie: Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	–
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; TDF: Tenofovirdisoproxil; vs.: versus	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für DTG + 3TC im Vergleich mit DTG + TDF/FTC in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Beleg. Diese positiven Effekte zeigen sich bei dem Endpunkt Übelkeit mit dem Ausmaß beträchtlich und bei den Endpunkten Nasopharyngitis und Arthralgie jeweils mit dem Ausmaß gering.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive HIV-1-infizierte[2] Erwachsene ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von DTG + 3TC für therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) aus der Dossierbewertung A19-55: für therapienaive Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert[2] sind, ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.10.2019 [Zugriff: 04.11.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 831). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-55_Dolutegravir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

2. ViiV Healthcare. Dolutegravir/Lamivudin (Dovato): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 03.07.2019 [Zugriff: 13.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/477/.

3. Cahn P, Madero JS, Arribas J, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovirdisoproxil 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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-infectedtreatment-naïve adults: study 204861; reporting and analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

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 [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=030-16.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. ViiV Healthcare. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 831: Dolutegravir/Lamivudin (HIV Infektion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-55. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/477/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

22. ViiV Healthcare. Anhang zur Stellungnahme: Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 nach 96 Wochen Behandlungsdauer [unveröffentlicht]. 2019.

23. 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 96 (GEMINI-1): study 204861; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

24. 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 96 (GEMINI-1); study 204861; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

25. 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 96 (GEMINI-2); study 205543; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

26. 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 96 (GEMINI-2); study 205543; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

27. 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.

Anhang A – Metaanalysen

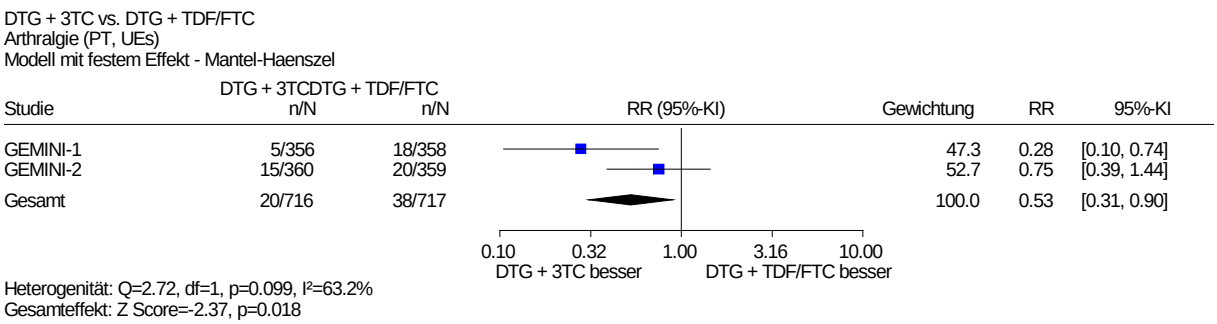

Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode), Nebenwirkungen: Arthralgie, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

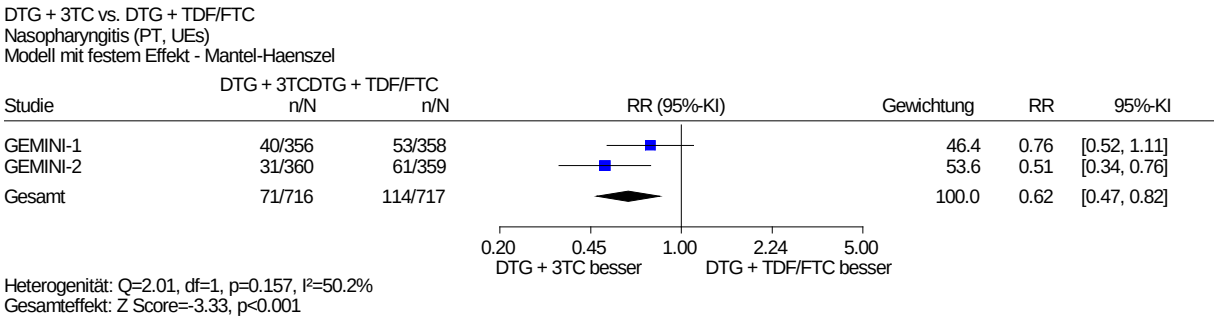

Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode), Nebenwirkungen: Nasopharyngitis, DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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 in nicht dargestellt, da keine Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 5: 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	299 (84)	309 (86)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	224 (63)	224 (63)
Nasopharyngitis	40 (11)	53 (15)
Infektion der oberen Atemwege	30 (8)	30 (8)
Syphilis	28 (8)	31 (9)
Pharyngitis	30 (8)	24 (7)
Bronchitis	27 (8)	15 (4)
Grippe	21 (6)	16 (4)
Gastroenteritis	14 (4)	15 (4)
Sinusitis	14 (4)	12 (3)
Tonsillitis	12 (3)	12 (3)
Pharyngotonsillitis	12 (3)	11 (3)
Gonorrhoe	12 (3)	10 (3)
Chlamydieninfektion	12 (3)	9 (3)
Herpes zoster	7 (2)	14 (4)
Urethritis	7 (2)	11 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	131 (37)	141 (39)
Diarrhoe	45 (13)	49 (14)
Uebelkeit	13 (4)	32 (9)
Haemorrhoiden	15 (4)	13 (4)
Abdominalschmerz	14 (4)	12 (3)
Dyspepsie	11 (3)	10 (3)
Schmerzen Oberbauch	5 (1)	10 (3)
Psychiatrische Erkrankungen	75 (21)	77 (22)
Schlaflosigkeit	21 (6)	34 (9)
Depression	16 (4)	14 (4)
Angst	17 (5)	11 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	68 (19)	83 (23)
Kopfschmerzen	46 (13)	46 (13)
Schwindelgefuehl	10 (3)	10 (3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	70 (20)	61 (17)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	51 (14)	73 (20)
Rueckenschmerzen	20 (6)	22 (6)
Arthralgie	5 (1)	18 (5)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: 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**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55 (15)	62 (17)
Husten	13 (4)	19 (5)
Schmerzen im Oropharynx	9 (3)	14 (4)
Allergische Rhinitis	12 (3)	3 (0,8[b])
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	52 (15)	55 (15)
Grippeaehnliche Erkrankung	15 (4)	16 (4)
Ermuedung	16 (4)	14 (4)
Fieber	17 (5)	11 (3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	51 (14)	36 (10)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	29 (8)	30 (8)
Vitamin D-Mangel	15 (4)	15 (4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (7)	26 (7)
Anogenitalwarzen	13 (4)	16 (4)
Untersuchungen	19 (5)	17 (5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	15 (4)	21 (6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (4)	19 (5)
Gefaesserkrankungen	17 (5)	13 (4)
Hypertonie	13 (4)	8 (2)
Augenerkrankungen	5 (1)	17 (5)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (3)	10 (3)
Herzerkrankungen	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 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: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 6: 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	30 (8)	30 (8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	13 (4)	13 (4)

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 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: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovirdisoproxil

Tabelle 7: 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	14 (4)	11 (3)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (2)	1 (0,3)
Angst	2 (0,6[b])	0 (0)
Psychose	1 (0,3[b])	1 (0,3[b])
Depressive Verstimmung	1 (0,3[b])	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,3[b])	0 (0)
Reizbarkeit	1 (0,3[b])	0 (0)
Schlafstoerung	1 (0,3[b])	0 (0)
Substanzbedingte psychotische Stoerung	1 (0,3[b])	0 (0)
Suizidgedanken	1 (0,3[b])	0 (0)
Suizidversuch	1 (0,3[b])	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (1)	1 (0,3[b])
Akute Hepatitis C	2 (0,6[b])	0 (0)
Hepatitis A	2 (0,6[b])	0 (0)
Hepatitis C	0 (0)	1 (0,3[b])
Lungentuberkulose	1 (0,3[b])	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,3[b])	1 (0,3[b])
Asthenie	0 (0)	1 (0,3[b])
Ermuedung	1 (0,3[b])	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3[b])	1 (0,3[b])
Arzneimittelbedingter Leberschaden	0 (0)	1 (0,3[b])
Hepatitis	1 (0,3[b])	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	2 (0,6[b])
Osteoporose	0 (0)	1 (0,3[b])
Rhabdomyolyse	0 (0)	1 (0,3[b])
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (0,6[b])
Nierenfunktionsbeeintraechtigung	0 (0)	2 (0,6[b])
Herzerkrankungen	1 (0,3[b])	0 (0)
Koronare Herzerkrankung	1 (0,3[b])	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (0,3[b])
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (0,3[b])
Untersuchungen	0 (0)	1 (0,3[b])
Kreatininclearance	0 (0)	1 (0,3[b])

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Abbruch wegen 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**
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	0 (0)	1 (0,3[b])
Hyperlipasaemie	0 (0)	1 (0,3[b])
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (0,3[b])
B-Zell-Lymphom	0 (0)	1 (0,3[b])

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 übernommen.
b: eigene Berechnung

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: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 8: 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	292 (81)	300 (84)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	221 (61)	234 (65)
Nasopharyngitis	31 (9)	61 (17)
Infektion der oberen Atemwege	40 (11)	26 (7)
Syphilis	21 (6)	21 (6)
Pharyngitis	17 (5)	24 (7)
Grippe	14 (4)	20 (6)
Gastroenteritis	17 (5)	14 (4)
Bronchitis	9 (3)	15 (4)
Virusinfektion der Atemwege	13 (4)	10 (3)
Tonsillitis	12 (3)	9 (3)
Chlamydieninfektion	8 (2)	11 (3)
Gonorrhoe	10 (3)	9 (3)
Harnwegsinfektion	10 (3)	9 (3)
Rhinitis	4 (1)	13 (4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	123 (34)	139 (39)
Diarrhoe	44 (12)	44 (12)
Uebelkeit	16 (4)	26 (7)
Haemorrhoiden	14 (4)	12 (3)
Abdominalschmerz	8 (2)	15 (4)
Zahnschmerzen	7 (2)	13 (4)
Erbrechen	10 (3)	10 (3)
Obstipation	8 (2)	10 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	60 (17)	77 (21)
Kopfschmerzen	33 (9)	41 (11)
Schwindelgefuehl	7 (2)	15 (4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	69 (19)	65 (18)
Rueckenschmerzen	21 (6)	17 (5)
Arthralgie	15 (4)	20 (6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	57 (16)	65 (18)
Ausschlag	7 (2)	10 (3)
Urtikaria	6 (2)	11 (3)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: 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**
Psychiatrische Erkrankungen	49 (14)	61 (17)
Schlaflosigkeit	13 (4)	22 (6)
Angst	13 (4)	13 (4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	57 (16)	47 (13)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (15)	49 (14)
Grippeaehnliche Erkrankung	14 (4)	9 (3)
Asthenie	6 (2)	12 (3)
Fieber	10 (3)	8 (2)
Ermuedung	10 (3)	6 (2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (13)	53 (15)
Schmerzen im Oropharynx	15 (4)	12 (3)
Husten	10 (3)	14 (4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	51 (14)	33 (9)
Vitamin D-Mangel	19 (5)	10 (3)
Untersuchungen	23 (6)	31 (9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	30 (8)	19 (5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (6)	25 (7)
Anogenitalwarzen	10 (3)	15 (4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (5)	18 (5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (3)	13 (4)
Gefaesserkrankungen	11 (3)	10 (3)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (2)	11 (3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (3)	8 (2)
Augenerkrankungen	11 (3)	6 (2)

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 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: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 9: 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	34[b] (9)	37 (10)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	13 (4)	13 (4)

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 übernommen.
b: Die Zahlen schließen 2 fatale Ereignisse mit ein.

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: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovirdisoproxil

Tabelle 10: 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	10 (3)	12 (3)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (< 1)	4 (1)
Angst	1 (0,3[b])	1 (0,3[b])
Depression	1 (0,3[b])	1 (0,3[b])
Suizidgedanken	1 (0,3[b])	1 (0,3[b])
Alkoholpsychose	0 (0)	1 (0,3[b])
Suizidversuch	0 (0)	1 (0,3[b])
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,6[b])	1 (0,3[b])
Hepatitis alkoholisch	1 (0,3[b])	1 (0,3[b])
Lebertoxizitaet	1 (0,3[b])	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (0,6[b])	1 (0,3[b])
Akute Hepatitis B	1 (0,3[b])	0 (0)
Hepatitis A	0 (0)	1 (0,3[b])
Tuberkuloese Pleuritis	1 (0,3[b])	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,3[b])	2 (0,6[b])
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	0 (0)	2 (0,6[b])
Kreatinin im Blut erhoeht	1 (0,3[b])	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,3[b])	2 (0,6[b])
Nierenfunktionsbeeintraechtigung	1 (0,3[b])	1 (0,3[b])
Nierentubuluserkrankung	0 (0)	1 (0,3[b])
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3[b])	1 (0,3[b])
Burkitt-Lymphom	1 (0,3[b])	0 (0)
Non-Hodgkin-Lymphom	0 (0)	1 (0,3[b])
Herzerkrankungen	1 (0,3[b])	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3[b])	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (0,3[b])
Osteoporose	0 (0)	1 (0,3[b])

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 übernommen.
b: eigene Berechnung

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: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C – Subgruppenergebnisse für das Merkmal CD4⁺-Zellzahl zu Studienbeginn

Tabelle 11: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC (therapienaive Erwachsene)

Endpunkt **Merkmal**	**DTG + 3TC**		**DTG + TDF/FTC**		**DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC**	
Studie **Subgruppe**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][a]**	**p-Wert[a]**
ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)[b]						
Baseline-CD4⁺-Zellzahl/mm³						
GEMINI-1						
≤ 200	31	20 (65)	29	26 (90)	0,74 [0,56; 0,99]	0,045
> 200	325	280 (86)	329	294 (89)	0,96 [0,91; 1,02]	0,217
GEMINI-2						
≤ 200	32	23 (72)	26	22 (85)	0,85 [0,65; 1,12]	0,249
> 200	328	293 (89)	333	300 (90)	0,99 [0,94; 1,04]	0,619
Gesamt					Interaktion:	0,045[c]
≤ 200					0,80 [0,65; 0,97][d]	0,023[d]
> 200					0,98 [0,94; 1,01][d]	0,222[d]

a: Modellierung unklar, adjustiert wird für CD4⁺-Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 Zellen/mm³) und Viruslast (≤ 100 000 vs. > 100 000 Kopien/ml) jeweils zu Baseline; Teststatistik unklar
b: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus
c: eigene Berechnung; Q-Test
d: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)

3TC: Lamivudin; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; HIV-1: humanes Immundefizienz Virus Typ 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; TDF: Tenofovirdisoproxil