

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dolutegravir/Lamivudin

Vom 6. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Februar 2020 (BAnz AT 04.03.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Lamivudin wie folgt ergänzt:**

Dolutegravir/Lamivudin

Beschluss vom: 6. Februar 2020
In Kraft getreten am: 6. Februar 2020
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Juli 2019):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der Fortführung der bestehenden antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

RCTs GEMINI-1 und GEMINI-2 (Dolutegravir/Lamivudin (DTG+3TC) vs. Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (DTG + TDF/FTC); 96 Wochen)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
Mortalität					
Gesamt mortalität					
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
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
Effektmodifikation zum Endpunkt virologisches Ansprechen durch Baseline CD4+ Zellzahl/mm ³					
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					
≤ 200					Interaktion: 0,045 ^d
> 200					0,80 [0,65; 0,97] ^d ; 0,023 ^d
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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-55) sowie den dazugehörigen Addenda (A19-102, A19-103) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC			DTG + TDF/FTC			DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ⁱ)							
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 ^j
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 ^j
Gesamt	Heterogenität: Q = 5,0; df = 1; p = 0,025; I ² = 80,0 % ^k						
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 ^k
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 ^k
Gesamt	6,71 [-12,59; 26,02]; 0,496 ^g						

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
GEMINI-1	Endpunkt nicht erhoben				
GEMINI-2	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				

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
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)					
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)					
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)					
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)					
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)					
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)					
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)					
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; 0,89]; 0,018 ^g
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)					

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
g) eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz, Mantel-Haenszel) h) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. i) höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für DTG/3TC j) 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 k) MMRM adjustiert für Behandlung, Visite, Baseline Plasma-HIV-1 RNA, Baseline CD4+-Zellzahl, sowie Interaktionen zwischen Behandlung und Visite, Baseline CD4+-Zellzahl und Visite Abkürzungen: 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4 ⁺ : Cluster-of-Differentiation-4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; 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; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

RCT ASPIRE (Dolutegravir/Lamivudin (DTG+3TC) vs. Fortführen der bisherigen ART; 48 Wochen)

Studie ASPIRE Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichs- therapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
Mortalität							
Gesamtmortalität	44	0 (0)	45	0 (0)	—		
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	k. A.						
virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^d	44	40 (91)	45	40 (89)	1,02 [0,89; 1,18]; 0,752		
virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^d	k. A.						
Studie ASPIRE Endpunkt- kategorie Endpunkt	DTG + 3TC			Vergleichstherapie ^a			DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a Gruppen- unterschied; p-Wert
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]		
Morbidität							
CD4+- Zellzahl/mm ³	40	694 [533; 1034]	39 [-71; 188]	43	646 [380; 819]	28 [-36; 83]	k. A.; 0,866

Studie ASPIRE Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichs- therapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Studie ASPIRE	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 ⁱ				
Abbruch wegen UEs	44	1 (2)	45	0 (0)	3,07 [0,13; 73,31]; 0,489
spezifische UEs	k. A.				

RCT TANGO (Dolutegravir/Lamivudin (DTG+3TC) vs. Fortführen der bisherigen ART; 48 Wochen)

Studie TANGO Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichs- therapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% ^b)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% ^b)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
Mortalität							
Gesamtmortalität	369	1 (0,3)	371	0 (0,0)	3,02 [0,12; 73,80]; 0,499		
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)	369	1 (0,3)	372	0 (0,0)	5,03 [0,24; 104,35]; 0,160 ^c		
virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^d	369	344 (93,0)	372	346 (93,0)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,790		
virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^d	369	1 (0,3)	372	2 (0,5)	0,51 [0,05; 5,62]; 0,584		
Studie TANGO Endpunkt- kategorie Endpunkt	DTG + 3TC			Vergleichstherapie ^a			DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^f	k.A.	87,5 (11,32)	1,1 (0,52) ^g	k.A.	87,5 (12,21)	1,7 (0,43) ^g	-0,5 [-1,9; 0,8]; 0,414 ^g
CD4+- Zellzahl/mm ³	369	702,0 (289,2)	23,96 (9,09) ^h	372	726,0 (273,5)	0,27 (9,08) ^h	23,68 [-1,57; 48,94]; 0,066 ^h

Studie TANGO Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichs- therapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Studie TANGO	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	369	295 (79,9)	371	292 (78,7)	–
SUEs	369	20 (5,4)	371	16 (4,3)	1,26 [0,66; 2,39]; 0,480
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	369	22 (6,0)	371	21 (5,7)	1,05 [0,59; 1,88]; 0,860

Abbruch wegen UEs	369	13 (3,5)	371	2 (0,5)	6,54 [1,49; 28,80]; 0,013
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	369	92 (24,9)	371	80 (21,6)	1,15 [0,89; 1,50]; 0,289
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	369	40 (10,8)	371	41 (11,1)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,936
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	369	49 (13,3)	371	43 (11,6)	1,15 [0,78; 1,68]; 0,485
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	369	50 (13,6)	371	37 (10,0)	1,35 [0,90; 2,01]; 0,144
Ermüdung (PT)	369	20 (5,4)	371	3 (0,8)	6,70 [2,01; 22,36]; < 0,001 ^c
Jahreszeitbedingte Allergie (PT)	369	12 (3,3)	371	3 (0,8)	4,02 [1,14; 14,13]; 0,019 ^c

a) Fortführung der bestehenden Therapie
b) eigene Berechnung
c) eigene Berechnung: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
d) Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus
e) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
f) Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für DTG/3TC.
g) MMRM-LOCF-Auswertung der ITT-Population
h) MMRM-Auswertung der ITT-Population
i) Aufgrund möglicher Mehrfachnennungen pro Patientin bzw. pro Patient sind Daten nicht verwertbar.

Abkürzungen: 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; HIV 1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.

Erläuterungen:
↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
↔: kein relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor
n.b.: nicht bewertbar

- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

ca. 4.400 – 9.700 Patienten

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.
ca. 47.500 – 51.500 Patienten
- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.
ca. 10 Patienten
- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.
ca. 150 – 170 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dovato® (Wirkstoff: Dolutegravir/Lamivudin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dovato-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir/Lamivudin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1 erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9.637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	11.857,43 €
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofovirafenamid	14.501,13 €
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil	9.200,27 €
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	9.937,00 €
Rilpivirin + Emtricitabin / Tenofovirafenamid	10.382,14 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	5.081,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9.637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2.085,55 € - 19.805,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9.637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	11.857,43 €
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofoviralfenamid	14.501,13 €
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	9.937,00 €
Rilpivirin + Emtricitabin / Tenofoviralfenamid	10.382,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

² Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin) angegeben.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9.637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2.085,55 € - 19.805,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken