

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.05.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse pro Endpunkt – Teilpopulation ohne Umstellindikation.....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2DR	<i>2-Drug Regimen</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSAP	<i>Bone Specific Alkaline Phosphatase</i>
CAR	<i>Current Antiretroviral Regimen</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTx	<i>type 1 collagen cross-linked C-telopeptide</i>
DTG	Dolutegravir
EQ-5D	<i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
HIVTSQ	<i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire</i>
INI	Integrase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
P1NP	<i>procollagen type 1-N-propeptide</i>
PI	Protease-Inhibitor
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RNA	Ribonukleinsäure (<i>ribonucleic acid</i>)
RPV	Rilpivirin
RR	Relatives Risiko
SDM	<i>Symptom Distress Module</i>
VAS	visuelle Analogskala
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ViiV Healthcare GmbH
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 81675 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Michael Ingenhaag
Position:	Head of Market Access & Healthcare Solutions
Adresse:	ViiV Healthcare GmbH Prinzregentenplatz 9 81675 München
Telefon:	+49 89 20300 3825
Fax:	+49 89 20300 3839
E-Mail:	michael.m.ingenhaag@viivhealthcare.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ViiV Healthcare GmbH
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 81675 München

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dolutegravir/Rilpivirin
Handelsname:	Juluca*
ATC-Code:	J05AR21

* Juluca ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der ViiV Unternehmens-Gruppe

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Juluca enthält als Festkombination die Wirkstoffe Dolutegravir und Rilpivirin und wird zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 eingesetzt.

Dolutegravir zählt zu den Integrase-Inhibitoren (INI). Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen DNA hemmt. Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden.

Rilpivirin ist ein Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) mit einer *In-vitro*-Aktivität gegen Wild-Typ-Viren und einer Vielzahl von NNRTI-resistenten Viren. Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert. Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI von HIV-1. Es hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α , β und γ , agiert jedoch über eine nicht-kompetitive Hemmung der HIV-Reverse-Transkriptase.

Neben **INI** und **NNRTI** stehen zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion auch Wirkstoffe aus den folgenden Substanzklassen zur Verfügung: **Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)**, **Protease-Inhibitoren (PI)** und **Entry-Inhibitoren**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Wirkstoffe aus diesen Substanzklassen greifen in verschiedene Phasen des Replikationszyklus des HI-Virus ein. In Deutschland stehen Vertreter aus allen Klassen zur Therapie zur Verfügung.

Auf Basis der Leitlinien wird im Behandlungsalltag überwiegend eine Kombination aus drei antiretroviralen Substanzen eingesetzt, die durch zwei unterschiedliche Angriffspunkte eine erfolgreiche Suppression der Virusreplikation ermöglichen. Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer antiretroviralen Therapie (ART) orientiert sich dabei individuell u. a. am bisherigen Verlauf der Infektion, an evtl. vorliegenden Resistenzen, der Lebenssituation, eventuellen Koinfektionen, Komorbiditäten sowie dem Interaktionspotential und der Verträglichkeit der Medikamente.

Das Risiko von Toxizitäten und Komplikationen durch mögliche Arzneimittelwechselwirkungen ist – neben der Optimierung der Wirksamkeit sowie des Resistenzprofils – ein entscheidender Aspekt für die Weiterentwicklung antiretroviraler Substanzen bzw. Behandlungsstrategien. Daher gibt es seit vielen Jahren das Bestreben, die Substanzexposition in der ART zu reduzieren, beispielsweise durch die Kombination von 2 statt 3 wirksamen Substanzen. Neben der Vermeidung von potentiellen Langzeittoxizitäten und Arzneimittel-Interaktionen können durch ein sogenanntes 2-Drug Regimen (2DR) auch antiretrovirale Substanzen aufgespart werden, die zu späteren Zeitpunkten im Falle von Resistenzen oder Unverträglichkeiten wichtig für die Anschlussbehandlung von Patienten sein können.

Die stetige Entwicklung hin zu neueren, potenteren Substanzen ermöglichte in den letzten Jahren die Untersuchung von 2DR in mehr als 40 prospektiven Studien mit über 14.000 Patienten.

Der Integrase-Inhibitor Dolutegravir hat sich auf Grund des klinischen Profils als besonders geeigneter Kandidat für ein 2DR erwiesen: Eine überlegene Wirksamkeit in 5 Phase III/IIIB Studien gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie; hohe Resistenzbarriere ohne das Auftreten von neuen INI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen unter DTG in Kombination mit 2 NRTI in 5 Phase II/III/IIIB Studien bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten; wenig klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde Dolutegravir der bisher umfangreichste Zusatznutzen einer antiretroviralen Substanz zur Behandlung von HIV zugesprochen. Rilpivirin, das im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ebenfalls einen Zusatznutzen für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten gezeigt hat, ist auf Grund seines klinischen Profils ebenfalls eine geeignete Substanz für ein 2DR.

In der Fixkombination sind diese beiden antiretroviralen Substanzen (DTG/RPV) nun als erstes 2DR zur Therapie der HIV-1 Infektion für vorbehandelte Patienten zugelassen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Juluca ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.	16.05.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind.	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Mit der Beratungsanforderung vom 30. Juni 2017 hat ViiV Healthcare GmbH ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zur Festlegung der zVT beantragt. Im Beratungsverfahren vom 24. August 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-128) wurde vom G-BA für die Festkombination Dolutegravir/Rilpivirin die zVT entsprechend den vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. ViiV folgt der vom G-BA bestimmten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA folgt, dass die **Zielpopulation** in zwei Teilpopulationen entsprechend des Grundes zur Therapieumstellung einzuteilen und separat zu betrachten und zu bewerten ist.

Patienten der Zielpopulation ohne Umstellindikation:

Der Zusatznutzen von DTG/RPV gegenüber der zVT konnte für die **Teilpopulation ohne Umstellindikation** durch zwei RCT gezeigt werden, der SWORD-1 und SWORD-2 Studie. Folgende Tabelle enthält die Ergebnisse hinsichtlich aller Endpunkte. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt im Anschluss.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse pro Endpunkt – Teilpopulation ohne Umstellindikation

	Effektschätzer der Meta-Analyse (Modell mit festen Effekten)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für DTG/RPV
	Hedges' g oder mittlere Änderung oder RR [95% KI], p-Wert	
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	RR: 1,00 [0,98; 1,03], p=0,970	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D zu Woche 48	Hedges' g: 0,014 [-0,110; 0,137], p=0,830	Zusatznutzen nicht belegt
Utility Score	Hedges' g: -0,005 [-0,128; 0,118], p=0,958	-
VAS	Hedges' g: 0,193 [-0,030; 0,416], p=0,090	Zusatznutzen nicht belegt
	CD4+ Zahl < 50 Hedges' g: -0,093 [-0,241; 0,054], p=0,216	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom Distress Module zu Woche 48	Hedges' g: -0,118 [-0,250; 0,015], p=0,081	Zusatznutzen nicht belegt
Symptom Count Score	Hedges' g: -0,167 [-0,299; -0,034], p=0,014	Beleg für geringen Zusatznutzen
Symptom Bother Score	Hedges' g: 0,168 [0,045; 0,291], p=0,007	Beleg für geringen Zusatznutzen
HIVTSQ Total Score zu Woche 48	wegen sehr weniger Ereignisse keine Meta-Analyse durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	RR: 1,08 [1,01; 1,16], p=0,037	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	SWORD-1 RR: 0,98 [0,49; 1,95], p=0,955 SWORD-2 RR: 3,28 [1,23; 8,76], p=0,018	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 ^a	RR: 1,31 [0,73; 2,34], p=0,361	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	RR: 6,33 [1,87; 21,38], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 1,01 [0,14; 7,27], p=0,992	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Herzerkrankungen	SWORD-1 RR: 1,28 [0,95; 1,74], p=0,104 SWORD-2 RR: 2,16 [1,41; 3,32], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Leber- und Gallenerkrankungen		RR: 2,52 [0,49; 12,97], p=0,268	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hypersensitivität		wegen sehr weniger Ereignisse keine Meta-Analyse durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		RR: 1,05 [0,41; 2,69], p=0,926	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ^a	SWORD-1 SWORD-2	RR: 0,71 [0,48; 1,05], p=0,088 RR: 1,33 [0,87; 2,03], p=0,184	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen des Nervensystems ^a	SWORD-1 SWORD-2	RR: 1,36 [0,86; 2,14], p=0,193 RR: 2,78 [1,55; 4,98], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Erkrankungen		RR: 1,88 [1,25; 2,83], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		RR: 1,61 [0,70; 3,72], p=0,263	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	CD4+ Zahl < 500 CD4+ Zahl ≥ 500	RR: 1,49 [1,05; 2,13], p=0,027 RR: 0,89 [0,50; 1,60], p=0,696 RR: 2,02 [1,28; 3,20], p=0,003	- Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt ^b
Knochenmineraldichte [g/cm ²] ^c	Hüfte	adj. mittlere Änderung: 1,29 [0,27; 2,31], p=0,014	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	Lendenwirbel	adj. mittlere Änderung: 1,32 [0,07; 2,57], p=0,039	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Knochenspezifischer Biomarker: BSAP zu Woche 48		Hedges' g: -1,020 [-1,154; -0,886], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Knochenspezifischer Biomarker: P1NP zu Woche 48		Hedges' g: -0,529 [-0,658; -0,400], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Knochenspezifischer Biomarker: CTx zu Woche 48		Hedges' g: -0,252 [-0,380; -0,124], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^{b,d}
	weiblich	Hedges' g: -0,523 [-0,801; -0,245], p<0,001	-
	männlich	Hedges' g: -0,208 [-0,352; -0,065], p=0,004	-
	CD4+ Zahl < 500	Hedges' g: -0,595 [-0,830; -0,360], p<0,001	-
	CD4+ Zahl ≥ 500	Hedges' g: -0,173 [-0,326; -0,021], p=0,026	-
Knochenspezifischer Biomarker: Osteocalcin zu Woche 48		Hedges' g: -0,734 [-0,866; -0,602], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^{b,d}
	Third Agent = INI	Hedges' g: -0,608 [-0,900; -0,316], p<0,001	-
	Third Agent = NNRTI	Hedges' g: -0,545 [-0,720; -0,370], p<0,001	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Third Agent = PI	Hedges' g: -1,255 [-1,530; -0,980], p<0,001	-
<p>^a Darstellung der Ergebnisse der Studien SWORD-1 und SWORD-2, da in der Meta-Analyse eine hohe Heterogenität vorlag</p> <p>^b Zur Interpretation siehe hierzu die Begründung im Text direkt im Anschluss an diese Tabelle</p> <p>^c Ergebnis der Einzelstudie (DEXA Substudie)</p> <p>^d Bewertung im Gesamtkollektiv möglich, da die Ergebnisse in allen relevanten Subgruppenanalysen (Geschlecht, CD4-Zellzahl, Third Agent) gleichgerichtet sind</p>			

Patienten der Zielpopulation mit Umstellindikation:

Für die **Teilpopulation mit Umstellindikation** lag keine RCT-Evidenz vor, somit kann für diese Teilpopulation kein Zusatznutzen begründet werden. Für die Teilpopulation mit Umstellindikation ist damit kein Zusatznutzen belegt.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind. Teilpopulation ohne Umstellindikation	ja
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind. Teilpopulation mit Umstellindikation	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Patienten der Zielpopulation ohne Umstellindikation:

Der Zusatznutzen wird bezüglich der zuvor bereits in Tabelle 1-8 pro Endpunkt gegebenen Einschätzung über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zusammenfassend beschrieben und begründet. Dabei werden nur die für die Bewertung relevanten Endpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte „EQ-5D“, „Symptom Distress Module“ (SDM) und „HIV Treatment Satisfaction Questionnaire“ (HIVTSQ) in beiden SWORD-Zulassungsstudien erhoben und die Ergebnisse jeweils zu Woche 48 dargestellt.

Der EQ-5D wurde hinsichtlich des *Utility Scores* und der visuellen Analogskala (VAS) separat dargestellt. Es ergaben sich jeweils bei nur sehr geringen Änderungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen DTG/RPV und CAR. Ein Zusatznutzen ist damit aus den Ergebnissen des EQ-5D nicht belegt.

Für das SDM wurden zwei Dimensionen ausgewertet und dargestellt: der *Symptom Count Score*, der die Häufigkeit aufgetretener Symptome angibt und der *Symptom Bother Score*, bei dem der Patient die Belastung durch aufgetretene Symptome der Erkrankung einschätzt. Verringerungen in diesen beiden Scores zeigen jeweils Verbesserungen an. In beiden Scores treten numerische Verbesserungen zugunsten von DTG/RPV im Vergleich zu CAR auf, die für den *Symptom Bother Score* auch statistisch signifikant sind. Dies bedeutet in der Gesamtschau für das SDM, dass die Patienten im DTG/RPV-Arm im Vergleich zu CAR weniger Symptome berichten und diese zusätzlich statistisch signifikant als weniger belastend eingeschätzt werden, was eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Lebensqualität darstellt. Da das Ergebnis durch die Meta-Analyse von zwei hochwertigen RCT nachgewiesen wurde, ergibt sich die Aussagesicherheit eines Belegs. Insgesamt wird aus den Ergebnissen zum SDM daher ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für DTG/RPV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CAR) abgeleitet.

Für den HIVTSQ ergibt sich zu Woche 48 eine statistisch signifikante Verbesserung der Therapiezufriedenheit für DTG/RPV im Vergleich zu CAR. Dies bedeutet eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Lebensqualität. Es ist dabei hervorzuheben, dass die Behandlungszufriedenheit bei Baseline mit Werten von 54 bis zu 55 Punkten bei einem Maximalscore von 60 (entspricht höchster Therapiezufriedenheit) bereits sehr hoch lag und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von daher Verbesserungen im Patientenkollektiv nur schwer zu erreichen waren, weshalb deren Eintreten besonders hoch zu bewerten ist. Da das Ergebnis durch die Meta-Analyse von zwei hochwertigen RCT nachgewiesen wurde, ergibt sich die Aussagesicherheit eines Belegs. Insgesamt wird aus den Ergebnissen des HIVTSQ daher ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für DTG/RPV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CAR) abgeleitet.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Aufgrund des in den beiden Studien bestehenden Verzerrungspotenzials, ergibt sich die Notwendigkeit, insbesondere die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit kritisch zu betrachten. In den beiden offenen RCT SWORD-1 und SWORD-2 besteht ein potenzieller Bias zur kritischeren Beurteilung insbesondere von Sicherheit und Verträglichkeit. Die Patienten in der CAR-Gruppe setzten ihre seit mindestens 6 Monaten bestehende, effektive (Viruslast < 50 Kopien/ml) und stabil ohne Nebenwirkungen und Toxizitäten verlaufende ART fort, wobei die mediane Dauer der bestehenden Therapie sogar noch sehr viel größer war, als die geforderten 6 Monate. Der randomisierte Vergleich in beiden Studien erfolgt jedoch gegenüber einer für 87 % der auf DTG/RPV randomisierten Patienten komplett neuen ART, d.h. 87 % der Patienten hatten bisher noch keinen der beiden Wirkstoffe jemals erhalten und für 100 % der Patienten auf DTG/RPV war die Wirkstoff-Kombination aus DTG/RPV neu. Diese Zuteilung erfolgte offen, so dass Prüferärzte und Patienten diese kannten. Es ist daher naheliegend, dass primär im Sinne der Patientensicherheit und Aufrechterhaltung einer effektiven ART das Potential besteht, die neue Therapie mit DTG/RPV, trotz der Bekanntheit ihrer Einzelkomponenten, im Studienkontext besonders kritisch zu bewerten, um im Zweifelsfall möglichst schnell die Studie für einen Patienten abzubrechen, um den Patienten auf eine andere Therapie umstellen zu können. Auch die Meldung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen, für die die subjektive Einschätzung, ob diese als bereits melderelevant anzusehen sind oder nicht, entscheidend sein kann, ist das Verzerrungspotenzial im hier vorliegenden offenen Studiendesigns kritisch zu bewerten.

Vor diesem Hintergrund wurden die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“, „unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten“ sowie alle dargestellten „unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48“ als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Die Kategorien „unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 bis Woche 48“ und „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ wurden wegen ihrer Schwere bzw. der aus den Ereignissen ggfs. entstandenen Konsequenzen oder der erforderlichen Gegenmaßnahmen als nur mit geringem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Der spezifische Charakter schwerer Ereignisse lässt das oben beschriebene Verzerrungspotenzial somit eher in den Hintergrund treten. Diese Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit steht auch in Übereinstimmung mit der Bewertung, die das IQWiG kürzlich im Rahmen der Nutzenbewertung von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid in der gleichen Indikation und einem vom Studiendesign her weitgehend vergleichbaren Setting getroffen hat.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In ihrer Bewertung der SWORD-Studien hat das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) im Zusammenhang mit der Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit ebenfalls deutlich gemacht, dass unterschiedliche Häufigkeiten gemeldeter unerwünschter Ereignisse (allgemein), von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und zu psychiatrischen unerwünschten Ereignissen in diesem unverblindeten Switch-Studiendesign – was zu teilweise häufigeren Meldungen im DTG/RPV-Arm im Vergleich zum CAR-Arm führte – sehr plausibel durch Verzerrungen (Reporting-Bias) bedingt sein können. Insgesamt werden die Arten der berichteten Ereignisse von den Einzelsubstanzen her als generell bekannt und auch (in der hier geprüften Kombination von DTG und RPV) nicht häufiger auftretend, als bei den Einzelsubstanzen, eingeschätzt. Dies führt das CHMP zu der summarischen Bewertung, dass keine zusätzlichen Risiken oder Sicherheitsprobleme identifiziert wurden.

Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die Aspekte des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit diskutiert. Zu den Endpunkten „unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ und „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten“ liegen Ergebnisse vor, die eine höhere relative Häufigkeit unter DTG/RPV im Vergleich zu CAR beschreiben. Die Ergebnisse sind für beide Endpunkte statistisch signifikant.

Der meta-analytische Effektschätzer zu allen „unerwünschten Ereignissen bis Woche 48“ beschreibt trotz der statistischen Signifikanz einen sehr kleinen Effekt. Bei Invertieren der Effektrichtung im Vergleich zur Darstellung in Modul 4 (Tabelle 4-3) ergibt sich eine obere Konfidenzintervallgrenze für das relative Risiko von 0,99. Damit liegt nach Einschätzung des IQWiG (wie kürzlich in der Nutzenbewertung für Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid getroffen), ein für diese Kategorie der nicht schwerwiegenden bzw. nicht schweren unerwünschten Ereignisse, ein nicht mehr als geringfügiges Schadenspotenzial für DTG/RPV vor. Unter zusätzlicher Berücksichtigung des zuvor beschriebenen hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunktes kann aus dem Ergebnis zu diesem Endpunkt kein Aspekt eines geringeren Nutzens des zu bewertenden Kombinationsarzneimittels DTG/RPV abgeleitet werden. Zur Häufigkeit aller unerwünschter Ereignisse konstatiert das CHMP ebenfalls, dass der zuungunsten von DTG/RPV verzerrende Einfluss des Switch-Designs eine plausible Erklärung für die berichteten unterschiedlichen Häufigkeiten ist.

Bei dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten“ ist das Ausmaß des meta-analytischen Effektschätzers größer, jedoch liegt für diesen Endpunkt ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Es liegt die Vermutung nahe, dass es sich um einen Trend handelt, der zu erheblichen Anteilen durch einen Reporting-Bias verursacht wird. Gerade offene RCT sowie die hier vorliegenden Studien (SWORD-1 und SWORD-2) jeweils zusätzlich durch Vorhandensein des Switch-Designs, sind anfällig für diese Art von Bias. Da auch die Ergebnisse zur Lebensqualität, zum SDM sowie zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder 4 das Ergebnis dieses Endpunktes „Unerwünschten Ereignisse bis Woche 48, die zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbruch geführt hatten“ nicht widerspiegeln, wird auch aus diesem Ergebnis kein Aspekt eines geringeren Nutzens des zu bewertenden Kombinationsarzneimittels DTG/RPV abgeleitet. Auch das CHMP bewertet die häufigeren Meldungen von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, als primär durch die Gegebenheiten des Switch-Designs verursacht und kommt zu dem Schluss, dass sich daraus kein Sicherheitsproblem ableiten lässt.

Die Analyse der Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48“ sowie der beiden Kategorien unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48 „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ ergaben, dass die Meta-Analysen über beide SWORD-Studien eine hohe Heterogenität aufwiesen. Wegen der begründeten Auswertung im Modell mit festen Effekten ist die Meta-Analyse zur Interpretation der Gesamtaussage daher nicht geeignet und es werden daher bei der Diskussion dieser Endpunkte sowie in der Gesamtschau die Ergebnisse der Einzelstudien herangezogen. Es zeigt sich für alle drei Endpunkte, dass ein statistisch signifikanter Effekt im Sinne einer höheren relativen Auftretenshäufigkeit unter DTG/RPV im Vergleich zu CAR in jeweils nur einer Studie (SWORD-2) auftritt. Die jeweils andere Studie (SWORD-1) zeigte ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis, wobei ein Trend zuungunsten von DTG/RPV entweder nur sehr schwach (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“) oder gar nicht („unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48“) vorlag. Es ist auch auffällig, dass für alle drei Endpunkte in der Studie SWORD-2 ein hauptsächlichlicher Unterschied in den Ergebnissen in einer im Vergleich zu SWORD-1 deutlich geringeren relativen Häufigkeit der jeweiligen Ereignisse im CAR-Arm lag und nicht etwa in einer Erhöhung im DTG/RPV-Arm. Die Ergebnisse im DTG/RPV-Arm waren hingegen für diese drei hier diskutierten Endpunkte über beide Studien sehr gut vergleichbar. Ohne, dass dafür eine plausible Erklärung identifiziert werden konnte, ist das Ergebnis der hohen Heterogenität der Meta-Analysen im Wesentlichen auf diesen Unterschied im CAR-Arm zwischen den beiden SWORD-Studien zurückzuführen. Folglich kann für diese drei Endpunkte jeweils nicht von einer klaren Evidenzsituation über die vorhandene Gesamtevidenz ausgegangen werden. Daher wird festgestellt, dass für diese Endpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen für DTG/RPV als belegt angesehen werden kann. Bei der Interpretation ist ebenfalls das hohe Verzerrungspotenzial bezüglich der beiden Kategorien der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zu berücksichtigen.

Für die beiden Kategorien unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48 „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ergaben sich bei hohem Verzerrungspotenzial in der Meta-Analyse jeweils statistisch signifikante Ergebnisse einer höheren relativen Häufigkeit dieser Ereignisse unter DTG/RPV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie CAR.

Bei dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ lag zusätzlich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich der CD4-Zellzahl bei Baseline vor. Die Effekte in den beiden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Subgruppen waren nicht gleichgerichtet, so dass eine Interpretation je Subgruppe erfolgt. Nur in der Subgruppe der Patienten, die bei Baseline eine CD4-Zellzahl von mindestens 500 Zellen/mm³ hatten, lag ein statistisch signifikantes Ergebnis für eine höhere relative Häufigkeit unter DTG/RPV vor. Im alternativen Stratum gab es einen leichten numerischen Trend in die entgegengesetzte Richtung (weniger unerwünschte Ereignisse der Kategorie unter DTG/RPV im Vergleich zu CAR), der jedoch statistisch nicht signifikant war. Für diesen Endpunkt waren die aufgetretenen Ereignisse für alle Patienten mit Ereignissen maximal vom Grad 1 oder 2 (bis auf einen Patienten im CAR-Arm).

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Psychiatrische Ereignisse“ waren nur für insgesamt 5 Patienten in der Gruppe DTG/RPV vom Grad 3 oder 4 (das waren 8,2 % aller unerwünschten psychiatrischen Ereignisse unter DTG/RPV) im Vergleich zu 2 Patienten in der CAR-Gruppe (6,3 % aller unerwünschten psychiatrischen Ereignisse unter CAR). Damit waren in beiden Behandlungsgruppen deutlich über 90 % aller unerwünschten psychiatrischen Ereignisse vom Grad 1 oder 2 und der jeweilige Anteil der Ereignisse vom Grad 3 oder 4 unterscheidet sich auch nur geringfügig zwischen DTG/RPV und CAR.

Da es sich somit in der großen Mehrheit der Ereignisse in beiden hier diskutierten Endpunkten um leichte oder maximal mäßig schwere Ereignisse handelte wird – auch vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotenzials der beiden Endpunkte – insgesamt daraus kein geringerer Nutzen für DTG/RPV als belegt angesehen.

Da generell keine neuen Arten von unerwünschten psychiatrischen Ereignissen aufgetreten sind als solche, die bereits von den Einzelsubstanzen DTG und RPV bekannt sind, und da auch die Häufigkeit dem Erwartungswert dafür entspricht, kommt das CHMP zum Schluss, dass es keinen Hinweis darauf gibt, dass DTG/RPV zu einem additiven oder supraadditiven Risiko für psychiatrische unerwünschte Ereignisse beiträgt.

Zu allen weiteren dargestellten Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit (wie insbesondere schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den weiteren dargestellten unerwünschten Ereigniskategorien von besonderem Interesse) gab es keine weiteren Aspekte, die auf eine zwischen DTG/RPV und der zweckmäßigen Vergleichstherapie CAR unterschiedliche Sicherheit/Verträglichkeit hinweisen würden.

Bezüglich des Endpunktes „Knochenmineraldichte“ zeigte sich an beiden Messlokalisationen (Hüfte und Lendenwirbel) in der DEXA-Substudie jeweils ein statistisch signifikanter Anstieg über 48 Wochen in der Gruppe DTG/RPV im Vergleich zu CAR. Die ebenfalls dargestellten knochenspezifischen Biomarker (BSAP, P1NP, CTx und Osteocalcin jeweils zu Woche 48) unterstützen dieses Ergebnis zur Knochenmineraldichte durch für jeden dieser Endpunkte in den Meta-Analysen zeigte statistisch signifikante Verbesserungen unter DTG/RPV im Vergleich zu CAR. Diese Endpunkte der knochenspezifischen Endpunkte werden jedoch nicht zur separaten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Endpunkt Knochenmineraldichte besitzt prädiktive Wertigkeit für Knochenfrakturen. Die Auswertung erfolgte durch verblindete Bewerter, so dass für diesen Endpunkt kein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Die Ergebnisse zu im Studienverlauf über 48 Wochen aufgetretenen Frakturen zeigen einen leichten positiven Trend zugunsten von DTG/RPV, der aber keine statistische Signifikanz aufweist. Die Aussagesicherheit des Endpunktes „Knochenmineraldichte“ wird (auf der Subpopulation zweier RCT beruhend) als Hinweis eingeschätzt. Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen zum Endpunkt „Knochenmineraldichte“ damit ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für DTG/RPV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassung für die Teilpopulation ohne Umstellindikation:

In der **Teilpopulation ohne Umstellindikation** ergibt sich zusammenfassend auf der Grundlage einer vollkommen vergleichbaren Wirksamkeit, einem in der Gesamtschau nicht belegten höheren oder geringeren Nutzen hinsichtlich der dargestellten Endpunkte zu Nebenwirkungen, einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Knochenmineraldichte und einem Beleg für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für das zu bewertende Kombinationsarzneimittel Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Fortführung der bestehenden ART“.

Die Bewertung zu den diskutierten, teilweise häufigeren, Meldungen unerwünschter Ereignisse berücksichtigt auch die Einschätzung des CHMP, das zu dem Schluss kommt, dass diese plausibel als Folge des diesbezüglich zuungunsten von DTG/RPV verzerrenden Einflusses des (unverblindeten) Switch-Designs sind und daraus keine zusätzlichen Risiken oder Verträglichkeitsprobleme abzuleiten sind.

Trotzdem erfolgt die vorgenommene Herabstufung der Aussagesicherheit von einem möglichen Beleg auf einen Hinweis unter Berücksichtigung der Aspekte hinsichtlich der Heterogenität in drei Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit zwischen den beiden Zulassungsstudien SWORD-1 und SWORD-2 und dem mit hohem Verzerrungspotenzial behafteten Ergebnissen zu dem Endpunkt „unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Studienabbruch geführt hatten“.

Patienten der Zielpopulation mit Umstellindikation:

Für diese Teilpopulation lag keine RCT-Evidenz vor, somit kann für diese Teilpopulation kein Zusatznutzen begründet werden. Für die Teilpopulation mit Umstellindikation ist damit kein Zusatznutzen belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Aufgrund der Zulassung von Juluca umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen. Bedingt durch die durch den G-BA festgelegte zVT werden innerhalb des Anwendungsgebietes die zwei Teilpopulationen von Patienten mit bzw. ohne Umstellungsindikation getrennt betrachtet. Eine Umstellungsindikation liegt laut G-BA dann vor, wenn aufgrund von Verträglichkeits- oder Adhärenzproblemen die Therapie gewechselt werden muss. Therapieversagen bzw. Resistenzbildungen sind selbstverständlich ebenfalls sehr wesentliche Umstellindikationen, jedoch sind diese im Rahmen der Zulassung von DTG/RPV explizit ausgeschlossen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Der Behandlungsbeginn mit einem ART-Regime sollte frühzeitig erfolgen und besteht gegenwärtig in der Regel aus drei wirksamen Wirkstoffen. Dies entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien. Vor dem Hintergrund einer insgesamt steigenden Lebenserwartung bei gleichzeitig lebenslanger Therapie ist die kumulierte Medikations-Exposition für HIV-Infizierte sehr hoch und nimmt weiter zu. Dies kann zu Langzeit-Toxizitäten führen, die sich speziell auf Leber, Niere, KHK und Knochen kumulativ negativ auswirken können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinzu kommt, dass verstärkt bei älteren HIV-Patienten durch altersbedingte Komorbiditäten (die zum Teil wiederum mit der Grunderkrankung assoziiert sind) zusätzliche medikamentöse Therapien zu weiteren Komplikationen im Sinne von Polypharmazie führen.

Daraus ergibt sich ein medizinischer Bedarf, von Beginn an möglichst medikamentenoptimiert zu therapieren, ohne dabei das Primärziel der maximalen virologischen Suppression zu gefährden, der zunehmend auch von Patienten aufgezeigt wird. In den Studien SWORD-1 und -2 gaben bspw. 27 % der eingeschlossenen Patienten an, dass sie einen Therapiewechsel ihres bisherigen Therapieregimes wegen eigener Bedenken zur Langzeitverträglichkeit als wünschenswert einschätzen. Die Reduktion von Langzeiteffekten wurde auch im Rahmen einer von ViiV Healthcare durchgeführten Befragung von HIV-infizierten Patienten, der sogenannten *Positive Perspective Study*, als eine der wichtigsten potentiellen Verbesserungen von derzeit verfügbaren ART identifiziert.

Eine HIV-Infektion führt darüber hinaus trotz moderner ART, zu einem Zustand chronischer Inflammation der über die Dekaden einer HIV-Infektion erhalten bleibt und ein unabhängiges Risiko beispielweise für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, die behandlungsbedürftig sein können. Über die letzten Jahre konnte wiederholt gezeigt werden, dass Wirkstoffe einer ART bei langjähriger, kumulativer Anwendung zu substanzvermittelten Krankheitszuständen führen können.

Die neue Kombination DTG/RPV greift diesen Behandlungsbedarf für virologisch supprimierte HIV-Patienten auf. Dieser Therapieansatz mit nur zwei Wirkstoffen (2-Drug Regimen, 2DR) erreicht eine vergleichbare Unterdrückung der viralen HIV-RNA ohne ein erhöhtes Risiko für virologisches Versagen oder Resistenzentwicklung, wie aktuell empfohlene Regime bestehend aus drei Wirkstoffen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dolutegravir/Rilpivirin Teilpopulation der Patienten ohne Umstellindikation	34.056 (32.874 – 35.238)
A	Dolutegravir/Rilpivirin Teilpopulation der Patienten mit Umstellindikation	18.338 (17.702 – 18.975)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind.	Teilpopulation ohne Umstellindikation	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	34.056 (32.874 – 35.238)
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind.	Teilpopulation mit Umstellindikation	Kein Zusatznutzen belegt	18.338 (17.702 – 18.975)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind. Teilpopulation ohne Umstellindikation	12.954,01 €	425.850.124,74 € - 456.473.404,38 €
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind. Teilpopulation mit Umstellindikation	12.954,01 €	229.311.885,02 € - 245.802.339,75 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
655.162.009,76 € - 702.275.744,13 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind.	Teilpopulation ohne Umstellindikation	12.954,01 €	425.850.124,74 € - 456.473.404,38 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
425.850.124,74 € - 456.473.404,38 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind.	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und unter Beachtung der Zulassung	Teilpopulation ohne Umstellindikation	14.646,91 € ^b	435.582.399,93 € - 466.905.536,56 € ^c
A	Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind.	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und unter Beachtung der Zulassung	Teilpopulation mit Umstellindikation	14.646,91 € ^b	234.552.523,08 € - 251.419.846,65 € ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: arithmetischer Mittelwert aller versorgungsrelevanten Arzneimittelkombinationen der zVT (zur Methodik siehe im Detail Modul 3)
c: Summe der gewichteten Jahrestherapiekosten pro Arzneimittelkombination der zVT (zur Methodik siehe im Detail Modul 3) – daher nicht direkt aus der Multiplikation der „Jahrestherapiekosten pro Patient“ und der Patientenanzahl herleitbar.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiete

Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

Juluca sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Juluca beträgt eine Tablette einmal täglich. Juluca muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Für Fälle, in denen ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe indiziert ist (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), stehen Einzelarzneimittel mit Dolutegravir oder Rilpivirin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte sich der Arzt in den jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel informieren.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis von Juluca versäumt, sollte er Juluca so schnell wie möglich mit einer Mahlzeit einnehmen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 12 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 12 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca erbricht, sollte er eine weitere Juluca-Tablette mit einer Mahlzeit einnehmen. Wenn ein Patient nach mehr als 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca erbricht, muss der Patient bis zur nächsten regulär geplanten Dosis keine weitere Dosis von Juluca einnehmen.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Juluca bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Es gibt keine Daten dazu, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren erwachsenen Patienten erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Juluca mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt. Für Dialysepatienten liegen keine Daten vor; Veränderungen der Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Juluca bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 der Fachinformation beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Juluca in der Schwangerschaft ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen nur sehr begrenzte Daten bezüglich der Anwendung von Dolutegravir während der Schwangerschaft vor. Während der Schwangerschaft wurden geringere Dolutegravir- und Rilpivirin-Expositionen beobachtet. Eine Empfehlung für Dosis-Anpassungen kann für Juluca nicht gegeben werden. Deshalb wird die Anwendung von Juluca während der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Juluca muss einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es wird empfohlen, die Filmtablette im Ganzen mit Wasser zu schlucken und nicht zu kauen oder zu zerkleinern.

Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel:

- Dofetilid
- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin, Rifapentin
- Protonenpumpen-Inhibitoren, wie z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
- systemisch angewendetes Dexamethason, außer bei einer Behandlung mit einer Einzeldosis
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)