

IQWiG-Berichte – Nr. 663

Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-34

Version: 1.0

Stand: 13.09.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.05.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-34

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Frank-D. Goebel, Ludwig-Maximilians-Universität München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Christina Braun
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Vjollcë Olluri
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Christoph Schürmann
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Dolutegravir, Rilpivirin, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung, NCT02429791, NCT02422797

Keywords: Dolutegravir, Rilpivirine, HIV Infections, Benefit Assessment, NCT02429791, NCT02422797

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	17
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	29
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	36
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	38
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	38
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	38
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	38
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	38
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	41
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	41
2.7.2.3.2 Studienpool	42

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	42
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	44
2.7.2.4.3	Ergebnisse	45
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	50
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	50
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	50
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	50
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	51
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	51
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	51
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	51
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	51
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	52
3	Kosten der Therapie	53
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	53
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	53
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	53
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	53
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	55
3.2.1	Behandlungsdauer	56
3.2.2	Verbrauch	56
3.2.3	Kosten.....	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	56

3.2.6	Versorgungsanteile	57
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	57
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	58
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	58
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	59
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
5	Literatur	64
Anhang A – Metaanalysen		68
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		71
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin.....	3
Tabelle 3: Dolutegravir/Rilpivirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin.....	9
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	15
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	17
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	19
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	20
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	22
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	25
Tabelle 14: Subgruppen (Unerwünschte Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	30
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	32
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zu 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a	34
Tabelle 17: Dolutegravir/Rilpivirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	35
Tabelle 18: Dolutegravir/Rilpivirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	58
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	59
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	60
Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a (SWORD-1)	71
Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a (SWORD-2)	73

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a (SWORD-1)	74
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a (SWORD-2)	75
Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a (SWORD-1)	75
Tabelle 26: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a (SWORD-2)	76
Tabelle 27: Häufige DAIDS Grad 3–4 (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a (SWORD-1)	77
Tabelle 28: Häufige DAIDS Grad 3–4 (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a (SWORD-2)	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse, Gesamtmortalität, DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: relatives Risiko (RR).....	68
Abbildung 2: Metaanalyse, HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B), DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	68
Abbildung 3: Metaanalyse, virologisches Versagen (HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml), DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR	68
Abbildung 4: Metaanalyse, SUEs, DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	69
Abbildung 5: Metaanalyse, EQ-5D VAS, DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz	69
Abbildung 6: Metaanalyse, HIV-SI (Symptom Bother Score), DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz	69
Abbildung 7: Metaanalyse, CD4 ⁺ -Zellzahl, DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz	70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	erworbenes Immundefektsyndrom
ART	antiretrovirale Therapie
CD4 ⁺	Cluster of Differentiation 4-positiv
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DAIDS	Division of AIDS
DTG	Dolutegravir
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HIV-SI	HIV-Symptom-Index
HIVTSQ	HIV Treatment Satisfaction Questionnaire
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RR	relatives Risiko
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.05.2018 übermittelt.

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.05.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/RPV im Vergleich mit einer individuellen antiretroviralen Therapie (ART) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-Ribonucleinsäure [RNA]-Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen ^b
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wäre im Vergleichsarm die bisherige Therapie fortzuführen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonucleinsäure	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Für Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen, werden die beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendesign

In die Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen) eingeschlossen. Die Studien SWORD-1 und SWORD-2 werden deshalb nur für Aussagen zu dieser Patientengruppe herangezogen. Für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation liegt keine Studie vor.

Bei SWORD-1 und SWORD-2 handelt es sich um offene, parallele RCTs mit identischem Design. In beiden Studien wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, die virologisch supprimiert waren (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt waren, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufwiesen, untersucht. In den Studien wurde DTG/RPV mit dem Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, Protease-Inhibitor [PI] oder ein INI) verglichen. Die Studienmedikation wurde gemäß Fachinformation (d. h. gemäß lokaler Fachinformation in den Vergleichsarmen der Studien) verabreicht.

Der primäre Endpunkt beider Studien war das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden Studien nicht erhoben.

Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien SWORD-1 und SWORD-2

Die inhaltliche Prüfung der untersuchten Patientenpopulation ergab, dass in die Studien SWORD-1 und SWORD-2 überwiegend Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen) vorlag.

Für Erwachsene ohne Umstellungsindikation wird das Fortführen der bisherigen patientenindividuellen Therapie in den Kontrollarmen der Studien SWORD-1 und SWORD-2 als adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]-Klasse C), virologisches Ansprechen, virologisches Versagen, Cluster-of-Differentiation-4-positiv (CD4⁺)-Zellzahl, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Division of AIDS [DAIDS] Grad 3–4) wird als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte HIV-assoziierte Ereignisse, HIV-Symptom-Index (HIV-SI) (Symptom Bother Score), Gesundheitszustand (European Quality of Life [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]), Abbruch wegen UEs und die spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingeschätzt. Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Ergebnisse aus Endpunkten mit niedrigem Verzerrungspotenzial maximal Belege und für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

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

Weder für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) noch für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)

Für den Endpunkt HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B-Ereignisse) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich

zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Symptomatik gemessen mit dem HIV-SI (Symptom Bother Score)

Für den Endpunkt HIV-SI (Symptom Bother Score) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/RPV. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Ereignisse, die im DTG/RPV-Arm zum Abbruch wegen UEs führten, waren maßgeblich UEs der System Organ Class (SOC) psychiatrische Erkrankungen und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24). Dies stimmt mit den Ergebnissen für die spezifischen UEs

psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts überein, für die sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von DTG/RPV zeigt (siehe unten). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

- Spezifische UEs
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden durch DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut- und des Unterhautgewebes zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Darüber hinaus zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal CD4⁺-Zellzahl. Für Patientinnen und Patienten mit einer CD4⁺-Zellzahl von < 500 Zellen/ μ l zu Studienbeginn ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Für Patientinnen und Patienten mit einer CD4⁺-Zellzahl von \geq 500 Zellen/ μ l zu Studienbeginn ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte mehrere Hinweise auf einen höheren Schaden durch DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Zum Teil haben die negativen Effekte das Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit sowie

keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen und bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von DTG/RPV gegenüber dem Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit sowie keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen und bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt, legt der pU keine Daten vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Dolutegravir/Rilpivirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen ^b	
ohne Umstellungsindikation		Hinweis auf einen geringeren Nutzen
mit Umstellungsindikation		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wäre im Vergleichsarm die bisherige Therapie fortzuführen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV) im Vergleich mit einer individuellen antiretroviralen Therapie (ART) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-Ribonucleinsäure [RNA]-Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ist.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen ^b
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wäre im Vergleichsarm die bisherige Therapie fortzuführen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonucleinsäure	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DTG/RPV (Stand zum 03.04.2018)
- bibliografische Recherche zu DTG/RPV (letzte Suche am 03.04.2018)
- Suche in Studienregistern zu DTG/RPV (letzte Suche am 03.04.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/RPV (letzte Suche am 06.06.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
201636 (SWORD-1 ^c)	ja	ja	nein
201637 (SWORD-2 ^c)	ja	ja	nein

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor;
NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von DTG/RPV umfasst die beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Zusätzlich legt der pU die Ergebnisse der DEXA-Substudie vor. In der DEXA-Substudie wurde bei Patientinnen und Patienten, die bei Einschluss in die Studien SWORD-1 bzw. SWORD-2 Tenofoviridisoproxilfumarat als Komponente der ART erhalten hatten, zusätzlich der Endpunkt Knochenmineraldichte untersucht. Die DEXA-Substudie ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (für eine Erläuterung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

In die Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen) eingeschlossen. Die Studien SWORD-1 und SWORD-2 werden deshalb nur für Aussagen zu dieser Patientengruppe herangezogen (für eine Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation liegt keine Studie vor.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs +

3. Kombinationspartner^a

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
SWORD-1	RCT, offen, parallel	HIV-1-infizierte Erwachsene, die seit ≥ 6 Monaten unter ihrer aktuellen antiretroviralen Therapie (2 NRTIs + INI oder NNRTI oder PI [i. d. R. geboostert]) stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sind	DTG + RPV (N = 252) Fortführen der bisherigen Therapie (N = 256) bestehend aus: 2 NRTIs + ▪ 1 NNRTI oder ▪ 1 PI oder ▪ 1 INI	Screening: 14–28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: 52 Wochen (danach 1-armige Extensionsphase und Verlängerungsphase ^c) Beobachtung: Bis zum Ende der Behandlungs-, Extensions- oder Verlängerungsphase. Follow-up 4 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation für Patientinnen und Patienten mit anhaltenden UEs	66 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Russland, Spanien, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 04/2015–laufend Datenschnitt für die primäre Auswertung (Woche 48): 22.11.2016	primär: Anteil Patienten mit Viruslast < 50 RNA-Kopien/ml zu Woche 48 sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs +

3. Kombinationspartner^a (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
SWORD-2	RCT, offen, parallel	HIV-1-infizierte Erwachsene, die seit ≥ 6 Monaten unter ihrer aktuellen antiretroviralen Therapie (2 NRTIs + INI oder NNRTI oder PI [i. d. R. geboostert]) stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sind	DTG + RPV (N = 261) Fortführen der bisherigen Therapie (N = 255) bestehend aus: 2 NRTIs + ▪ 1 NNRTI oder ▪ 1 PI oder ▪ 1 INI	Screening: 14–28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: 52 Wochen (danach 1-armige Extensionsphase und Verlängerungsphase ^c) Beobachtung: Bis zum Ende der Behandlungs-, Extensions- oder Verlängerungsphase. Follow-up 4 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation für Patientinnen und Patienten mit anhaltenden UEs	60 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Russland, Spanien, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 04/2015–laufend Datenschnitt für die primäre Auswertung (Woche 48): 22.11.2016	primär: Anteil Patienten mit Viruslast < 50 RNA-Kopien/ml zu Woche 48 sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
<p>a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI</p> <p>b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c: Ab Woche 52 bis Woche 148 wurden die Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm, welche zu Woche 48 virologisch supprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), mit DTG + RPV weiterbehandelt. Ab Woche 149 gab es eine optionale Verlängerungsphase bis zur lokalen Arzneimittelzulassung und -verfügbarkeit für Patientinnen und Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml zu Woche 148.</p> <p>DTG: Dolutegravir; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; i. d. R.: in der Regel; INI: Integrase-Inhibitor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Studie	Intervention	Vergleich
SWORD-1	DTG 50 mg oral + RPV 25 mg oral 1x täglich zur Mahlzeit	Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs + ▪ 1 NNRTI oder ▪ 1 PI ^b (i. d. R. geboostert) oder ▪ 1 INI nach den jeweiligen Fachinformationen anzuwenden
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ununterbrochene Therapie mit 2 NRTIs in Kombination mit einem 3. Kombinationspartner^a als Erst- oder Zweitlinientherapie für ≥ 6 Monate vor dem Screening <p>nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HIV-Vakzine ≤ 90 Tage vor dem Screening ▪ Radiotherapie, zytotoxische Chemotherapie und jegliche Immunmodulatoren, die die Immunantwort verändern ≤ 28 Tage vor dem Screening ▪ jegliche NNRTI-Monotherapie in der Vergangenheit ▪ jegliche NRTI-Mono- oder duale Therapie vor Behandlungsbeginn mit der aktuellen Therapie ▪ bestehende oder frühere Behandlung mit Etravirin ▪ bestehende Behandlung mit Tipranavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir <p>erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemoprophylaxe für HIV-assoziierte Erkrankungen <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HIV-Vakzine ▪ andere antiretrovirale HIV-Therapien, zytotoxische Chemotherapien oder Radiotherapien ▪ Immunmodulatoren (beispielsweise Interleukin, Interferon) ▪ HCV-Therapie ▪ systemische Glukokortikoide ▪ die in den aktuellen lokalen Fachinformationen der jeweiligen Studienmedikation als nicht erlaubte Begleitmedikation aufgelisteten Wirkstoffe 		
SWORD-2	DTG 50 mg oral + RPV 25 mg oral 1x täglich zur Mahlzeit	Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs + ▪ 1 NNRTI oder ▪ 1 PI ^b (i. d. R. geboostert) oder ▪ 1 INI nach den jeweiligen lokalen Fachinformationen anzuwenden
<p>Vor- und Begleitbehandlung Siehe Angaben zur Studie SWORD-1</p>		
<p>a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI b: Die Therapie mit einem PI musste aus einem geboosterten PI oder ungeboosterten Atazanavir bestehen DTG: Dolutegravir; evtl.: eventuell; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPV: Rilpivirin; vs.: versus</p>		

Bei den beiden eingeschlossenen Studien SWORD-1 und SWORD-2 handelt es sich um offene, parallele RCTs mit identischem Design. In beide Studien wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTIs, Protease-Inhibitoren (PI) (i. d. R. geboostert) oder INIs erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Die Patientinnen und Patienten durften in der Vergangenheit kein virologisches Versagen gezeigt haben. Des Weiteren durften keine Resistenzen gegen eine der 4 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI, INI) vorliegen. In den Studien wurde DTG/RPV mit dem Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder ein INI) verglichen.

Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (DTG + RPV) oder den Vergleichsarm (Fortführen der bestehenden individuellen ART) randomisiert, stratifiziert nach Alter und 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI, INI) der bisherigen Therapie. In der Studie SWORD-1 wurden 252 Patientinnen und Patienten in den DTG/RPV-Arm zugeteilt und 256 in den Vergleichsarm. In der Studie SWORD-2 waren es 261 im DTG/RPV-Arm und 255 im Vergleichsarm. Die Studienmedikation wurde gemäß Fachinformation (d. h. gemäß lokaler Fachinformation in den Vergleichsarmen der Studien) verabreicht.

Der primäre Endpunkt beider Studien war das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden Studien nicht erhoben.

Der Datenschnitt für den primären Endpunkt erfolgte jeweils nach Woche 48, anschließend wurde die randomisierte Studienbehandlung bis Woche 52 fortgesetzt. Danach konnten die Patientinnen und Patienten aus den Vergleichsarmen auf eine Behandlung mit DTG/RPV wechseln, sodass im weiteren Studienverlauf alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer DTG/RPV erhielten.

Auf Basis der inhaltlichen Prüfung der untersuchten Patientenpopulation lässt sich feststellen, dass in die Studien SWORD-1 und SWORD-2 überwiegend Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen [siehe Abschnitt 2.7.2.4.1]) vorlag. Zwar ist unklar, ob in die Studien auch ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten wäre das Fortführen der bestehenden Therapie nicht sinnvoll und entspräche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der mögliche Anteil dieser Patientinnen und Patienten wird jedoch als so gering eingeschätzt, dass dies die Aussagekraft der Studien SWORD-1 und SWORD-2 für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation nicht infrage stellt.

Für Erwachsene ohne Umstellungsindikation wird das Fortführen der bisherigen individuellen Therapie in den Kontrollarmen der Studien SWORD-1 und SWORD-2 als adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (eine ART in Abhängigkeit der Vortherapie[n] und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen) angesehen.

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:

Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Studie Charakteristika Kategorie	SWORD-1		SWORD-2	
	Dolutegravir/ Rilpivirin	2 NRTIs + 3. Kombina- tionspartner ^a	Dolutegravir/ Rilpivirin	2 NRTIs + 3. Kombina- tionspartner ^a
	N ^b = 252	N ^b = 256	N ^b = 261	N ^b = 255
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	44 (11)	44 (11)	43 (11)	43 (10)
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	20 / 80	24 / 76	22 / 78
Ethnie, n (%)				
weiß	198 (79)	188 (73)	223 (85)	210 (82)
schwarz	24 (10)	27 (11)	13 (5)	20 (8)
asiatisch	25 (10)	34 (13)	13 (5)	16 (6)
andere ^c	5 (2)	7 (3)	12 (5)	9 (4)
HIV-1-RNA-Viruslast zu Studienbeginn, n (%)				
< 50 Kopien/ml	247 (98)	253 (99)	259 (99)	251 (98)
≥ 50 Kopien/ml	5 (2)	3 (1)	2 (1)	4 (2)
CD4 ⁺ Zellzahl/μl zu Studienbeginn, Median [Min; Max]	611 [30; 1585]	638 [98; 1445]	610 [115; 1778]	628 [107; 1660]
HIV-Krankheitsstatus (CDC-Kategorie ^d), n (%)				
A: Asymptomatisch	203 (81)	198 (77)	197 (75)	187 (73)
B: Symptomatisch	20 (8)	35 (14)	35 (13)	33 (13)
C: AIDS	29 (12)	23 (9)	29 (11)	34 (13)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)
HIV-Therapie zu Studienbeginn nach Wirkstoffklassen, n (%)				
2 NRTIs +				
NNRTI	131 (52)	134 (52)	144 (55)	144 (56)
PI	75 (30)	74 (29)	58 (22)	62 (24)
INI	46 (18)	48 (19)	59 (23)	49 (19)
Zeit seit 1. antiretroviraler Therapie [Monate], Median [Min; Max]	49,9 [8; 221]	50,9 [9; 208]	51,4 [10; 205]	54,0 [9; 270]
Therapie- / Studienabbruch ^e , n (%)	15 (6)	18 (7)	17 (6)	17 (7)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (Fortsetzung)

<p>a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI b: Anzahl randomisierter und behandelter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c: Amerikanische, Alaska-, Hawaiianische oder andere Pazifikinseln-Ureinwohner oder gemischte Ethnizität d: Diese Angaben spiegeln den jemals eingetretenen schwersten Krankheitsstatus wider und nicht unbedingt den Krankheitsstatus zu Studienbeginn e: Bei permanenter Unterbrechung der Studienmedikation wurden die Patientinnen / Patienten aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4⁺: Cluster of Differentiation 4-positiv; CDC: Center for Disease Control and Prevention; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

In SWORD-1 und SWORD-2 sind die Patientencharakteristika sowohl zwischen den beiden jeweiligen Behandlungsarmen als auch zwischen den beiden Studien überwiegend vergleichbar: Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 43 bis 44 Jahre alt, überwiegend männlich und weiß. Fast alle Patientinnen und Patienten waren zu Studienbeginn virologisch supprimiert mit einer HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml und einem bei Studienbeginn überwiegend asymptomatischen Krankheitsstatus. In beiden Studien nahmen bis zum Studienbeginn gut die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer einen NNRTI als 3. Kombinationspartner ein. Die andere Hälfte nahm in SWORD-2 zu etwa gleichen Teilen einen PI bzw. einen INI ein, während in SWORD-1 ein PI etwas häufiger als 3. Kombinationspartner eingenommen wurde als ein INI. Die Patientinnen und Patienten befanden sich zu Studienbeginn seit etwa 50 Monaten unter einer ART.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

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

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor;
NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)-definierende Ereignisse (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]-Klasse C)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml)
 - ergänzend dargestellt: Anzahl Cluster of Differentiation 4-positiver Zellen (CD4⁺-Zellzahl)
 - HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]) visuelle Analogskala (VAS)

- HIV-Symptom-Index (HIV-SI) (Symptom Bother Score)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Division of AIDS [DAIDS] Grad 3–4)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen der Gastrointestinaltrakts
 - Erkrankungen des Nervensystems
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - psychiatrische Erkrankungen

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Den Endpunkt HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B) sowie die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl schloss er hingegen nicht in seine Bewertung ein.

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

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

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

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: Virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse/Tod dargestellt.
c: Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben

AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4⁺: Cluster of Differentiation 4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV-Symptom-Index; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDM: Symptom Distress Module; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich:
Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Studie	Studien- ebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C-Ereignisse)	Virologisches Ansprechen ^b	Virologisches Versagen ^b	CD4 ⁺ -Zellzahl ^b	HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B-Ereignisse)	HIV-SI (Symptom Bother Score)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
SWORD-1	N	N	N	N	N	N	H ^c	H ^{d, e}	H ^d	– ^f	N	H	N	H	H	H	H
SWORD-2	N	N	N	N	N	N	H ^c	H ^{d, e}	H ^d	– ^f	N	H	N	H	H	H	H

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: Das virologische Ansprechen, das virologische Versagen und die CD4⁺-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse dargestellt.
c: Die Einstufung eines UE als CDC-Ereignis erfolgte unverblindet durch den Prüfarzt.
d: patientenberichteter Endpunkt bei offener Studie
e: Hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.
f: Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4⁺: Cluster of Differentiation 4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV-Symptom-Index; H: hoch; INI: Integrase-Inhibitor; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, virologisches Ansprechen, SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) wird als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, psychiatrische Erkrankungen sowie Erkrankungen des Nervensystems wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingeschätzt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingeschätzt. Dies gilt auch für den Endpunkt HIV-SI (Symptom Bother Score), bei dem zusätzlich in der Auswertung

relevante Anteile an Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt wurden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig einschätzt.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig eingeschätzt. Es handelt sich dabei um eine Liste definierter Erkrankungen [3]. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den ergänzend dargestellten Endpunkten virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B) wird als hoch eingeschätzt. Grund hierfür ist, dass die Zuordnung einer Erkrankung zu CDC-Klasse B zwar auf Basis einer definierten Liste erfolgte. Der unverblindete bewertende Arzt konnte diesem Endpunkt jedoch auch nach eigenem Ermessen weitere Ereignisse zuordnen [3]. Der pU macht für diese 4 Endpunkte keine Angabe zum Verzerrungspotenzial, da er sie nicht in seine Bewertung einbezieht.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von DTG/RPV mit dem Fortführen der bisherigen Therapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Forest Plots zu den selbst berechneten Metaanalysen finden sich in Anhang A, die Tabellen mit den häufigen UEs in Anhang B.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
SWORD-1	252	0 (0)	256	1 (< 1)	0,34 [0,01; 8,27]; 0,515 ^b
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	0 (0)	2,93 [0,12; 71,62]; 0,515 ^b
Gesamt					1,00 [0,14; 7,12]; 0,997 ^c
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
SWORD-1	252	2 (< 1) ^d	256	0 (0)	5,08 [0,25; 105,3] ^e ; 0,160 ^b
SWORD-2	261	0 (0)	255	0 (0)	entfällt; > 0,999 ^b
Gesamt					entfällt
ergänzend: virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^g					
SWORD-1	252	240 (95)	256	245 (96)	1,00 [0,97; 1,03]; 0,982 ^f
SWORD-2	261	246 (94)	255	240 (94)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,771 ^f
Gesamt					1,00 [0,98; 1,03]; 0,970
ergänzend: virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^g					
SWORD-1	252	2 (< 1)	256	2 (< 1)	1,02 [0,14; 7,16] ^e ; > 0,999 ^b
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	4 (2)	0,24 [0,03; 2,17] ^e ; 0,227 ^b
Gesamt					0,50 [0,13; 1,97]; 0,321 ^c
HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)					
SWORD-1	252	1 (< 1)	256	0 (0)	3,05 [0,12; 74,46] ^e
SWORD-2	261	4 (2)	255	0 (0)	8,79 [0,48; 162,5] ^e
Gesamt					5,95 [0,72; 49,48]; 0,099 ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
SWORD-1	252	200 (79)	256	190 (74)	
SWORD-2	261	195 (75)	255	174 (68)	
SUEs					
SWORD-1	252	9 (4)	256	12 (5)	0,76 [0,33; 1,78] ^e ; 0,545 ^{b, f}
SWORD-2	261	18 (7)	255	9 (4)	1,95 [0,89; 4,26] ^e ; 0,094 ^{b, f}
Gesamt					1,28 [0,73; 2,24]; 0,389 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)					
SWORD-1	252	15 (6)	256	15 (6)	0,98 [0,49; 1,95]; 0,955 ^f
SWORD-2	261	17 (7)	255	5 (2)	3,28 [1,23; 8,76]; 0,018 ^f
Gesamt					1,46 [0,83; 2,57]; 0,188
Abbruch wegen UEs					
SWORD-1	252	9 (4)	256	2 (< 1)	4,49 [0,98; 20,49]; 0,053 ^f
SWORD-2	261	12 (5)	255	1 (< 1)	11,69 [1,53; 89,25]; 0,018 ^f
Gesamt					6,33 [1,87; 21,38]; 0,003
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SWORD-1	252	71 (28)	256	56 (22)	1,28 [0,95; 1,74]; 0,104 ^f
SWORD-2	261	58 (22)	255	26 (10)	2,16 [1,41; 3,32]; < 0,001 ^f
Gesamt					1,52 [1,19; 1,95]; 0,001
Erkrankungen des Nervensystems					
SWORD-1	252	37 (15)	256	28 (11)	1,36 [0,86; 2,14]; 0,193 ^f
SWORD-2	261	40 (15)	255	14 (5)	2,78 [1,55; 4,98]; < 0,001 ^f
Gesamt					1,78 [1,25; 2,55]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
SWORD-1	252	30 (12)	256	22 (9)	1,39 [0,83; 2,34]; 0,215 ^f
SWORD-2	261	38 (15)	255	23 (9)	1,59 [0,98; 2,60]; 0,061 ^f
Gesamt					1,49 [1,05; 2,13]; 0,027
psychiatrische Erkrankungen					
SWORD-1	252	34 (13)	256	18 (7)	1,92 [1,11; 3,30]; 0,019 ^f
SWORD-2	261	27 (10)	255	14 (5)	1,83 [0,98; 3,41]; 0,057 ^f
Gesamt					1,88 [1,25; 2,83]; 0,003

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (Fortsetzung)

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])
c: Effekt, KI und p-Wert: Eigene Berechnung (Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
d: eigene Berechnung
e: eigene Berechnung, asymptotisch
f: Effekt: Adjustiert bezüglich Alter (< 50 Jahre, ≥ 50 Jahre) und 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn (INI, PI, NNRTI)
g: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin			2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a			Dolutegravir/ Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^c (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidity							
EQ-5D VAS ^d							
SWORD-1	252	88,1 (10,8)	3,6 (11,4)	255	87,6 (12,6)	3,2 (10,8)	0,79 ^e [-0,76; 2,33]; 0,318
SWORD-2	261	89,9 (10,2)	1,2 (10,4)	252	87,5 (11,3)	3,6 (11,6)	-0,92 ^e [-2,55; 0,72]; 0,270
Gesamt							-0,02 [-1,14; 1,11]; 0,977 ^f
HIV-SI (Symptom Bother Score) ^g							
SWORD-1	214	9,5 (9,6)	-1,4 (8,3)	201	11,8 (12,2)	-0,7 (9,0)	-1,57 ^e [-3,05; -0,09]; 0,038
SWORD-2	228	9,7 (10,4)	-1,5 (8,0)	231	10,4 (10,3)	-0,7 (9,3)	-1,04 ^e [-2,50; 0,43]; 0,164
Gesamt							-1,30 [-2,34; -0,26]; 0,014 ^f Hedges' g: -0,17 [-0,30; -0,03]
ergänzend: CD4 ⁺ -Zellzahl (Zellen/ μ l)							
SWORD-1	239	644,3 (269,9)	32,3 ^h (149,5)	245	662,6 (260,0)	41,8 ^h (185,5)	-9,5 ⁱ [-39,5; 20,5]; k. A.
SWORD-2	245	656,3 (276,3)	28,0 ^h (169,4)	241	657,6 (257,2)	18,4 ^h (159,3)	9,6 ⁱ [-19,6; 38,8]; k. A.
Gesamt							0,29 [-20,6; 21,2]; 0,978 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (Fortsetzung)

<p>a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung d: Negative Werte bedeuten eine Verschlechterung e: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Geschlecht, Ethnie, Alter, 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn und Score zu Studienbeginn f: Effekt, KI und p-Wert: Eigene Berechnung (Metaanalyse mit festem Effekt, Gewichtung entsprechend inverser Varianz) g: Negative Werte bedeuten eine Verbesserung h: Auswertung ohne Ersetzung fehlender Werte (Anteil fehlender Werte: SWORD-1 4,7 %, SWORD-2 5,8 %) i: Eigene Berechnung aus Angaben zu den Änderungen ANCOVA: Kovarianzanalyse; CD4⁺: Cluster of Differentiation-positiv; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV-Symptom-Index; INI: Integrase-Inhibitor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) maximal Belege und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidity

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

Weder für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) noch für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend

aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU für den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Ansprechen. Den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse sowie die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl bezieht der pU in seine Betrachtungen zum Zusatznutzen nicht ein.

HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)

Für den Endpunkt HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B-Ereignisse) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU bezieht HIV-assoziierte Ereignisse nicht in die Bewertung des Zusatznutzens ein.

Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatik gemessen mit dem HIV-SI (Symptom Bother Score)

Für den Endpunkt HIV-SI (Symptom Bother Score) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/RPV. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt HIV-SI (Symptom Bother Score) einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie

bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU bezieht die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht in seine Bewertung ein.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Ereignisse, die im DTG/RPV-Arm zum Abbruch wegen UEs führten, waren maßgeblich UEs der System Organ Class (SOC) psychiatrische Erkrankungen und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24). Dies stimmt mit den Ergebnissen für die spezifischen UEs psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts überein, für die sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von DTG/RPV zeigt (siehe unten).

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Abbruch wegen UEs einen Zusatznutzen für DTG/RPV als nicht belegt ansieht.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Für die Ergebnisse zu allen 3 Endpunkten liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden durch DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der

bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle 3 Endpunkte einen Zusatznutzen von DTG/RPV als nicht belegt ansieht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut- und des Unterhautgewebes zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Für Ergebnisse zu diesem Endpunkt liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Darüber hinaus zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal CD4⁺-Zellzahl (siehe Abschnitt 2.4.4). Für Patientinnen und Patienten mit einer CD4⁺-Zellzahl von < 500 Zellen/ μ l zu Studienbeginn ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Für Patientinnen und Patienten mit einer CD4⁺-Zellzahl von \geq 500 Zellen/ μ l zu Studienbeginn ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt insgesamt einen Zusatznutzen von DTG/RPV als nicht belegt ansieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 50 Jahre / \geq 50 Jahre)
- Ethnie (weiß / nicht weiß)
- CD4⁺-Zellzahl (< 500 Zellen/ μ l / \geq 500 Zellen/ μ l)

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.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 14: Subgruppen (Unerwünschte Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich:
Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Dolutegravir/Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
CD4 ⁺ -Zellzahl						
SWORD-1						
< 500 Zellen/ μ l	85	7 (8)	74	9 (12)	0,66 [0,26; 1,68] ^b	0,388
\geq 500 Zellen/ μ l	167	23 (14)	182	13 (7)	1,93 [1,01; 3,69] ^b	0,045
SWORD-2						
< 500 Zellen/ μ l	80	12 (15)	75	11 (15)	1,08 [0,51; 2,29] ^b	0,843
\geq 500 Zellen/ μ l	181	26 (14)	180	12 (7)	2,12 [1,10; 4,06] ^b	0,024
Gesamt					Interaktion:	0,024 ^c
< 500 Zellen/ μ l					0,89 [0,50; 1,60]	0,696
\geq 500 Zellen/ μ l					2,02 [1,28; 3,20]	0,003
a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI						
b: Effekt: Adjustiert bezüglich Alter und 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn						
c: eigene Berechnung						
CD4 ⁺ : Cluster of Differentiation 4-positiv; INI: Integrase-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal CD4⁺-Zellzahl zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine CD4⁺-Zellzahl \geq 500 Zellen/ μ l aufwiesen, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

Für Patientinnen und Patienten mit einer CD4⁺-Zellzahl < 500 Zellen/ μ l zeigt sich dagegen in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auch auf Ebene der Subgruppen den Zusatznutzen als nicht belegt ansieht.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

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

Abbruch wegen UEs

Es liegen keine Informationen vor, die Rückschlüsse auf den Anteil an SUEs oder an schweren UEs (DAIDS Grad 3–4) in diesem Endpunkt zulassen. Da sich statistisch signifikante Unterschiede nur bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs finden, nicht jedoch bei schwerwiegenden / schweren UEs, wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Der pU nimmt keine Zuordnung des Endpunkts Abbruch wegen UEs zu einer Endpunktkategorie vor.

Bestimmung der Endpunktkategorie für spezifische UEs

Die aufgetretenen Ereignisse der spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie psychiatrische Erkrankungen waren zum weit überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Die Endpunkte werden deshalb der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Der pU nimmt keine Zuordnung der genannten Endpunkte zu einer Endpunktkategorie vor.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a Ereignisanteil (%) bzw. Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 bis < 1 % vs. 0 bis < 1 % ^d RR: 1,00 [0,14; 7,12]; p = 0,997	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) ergänzend dargestellt: Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) Virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) CD4 ⁺ -Zellzahl [Zellen/μl]	0 bis < 1 % vs. 0 % ^d RR: – 94 bis 95 % vs. 94 bis 96 % ^d RR: 1,00 [0,98; 1,03]; p = 0,970 < 1 % vs. < 1 % bis 2 % ^d RR: 0,50 [0,13; 1,97]; p = 0,321 Änderung: 28,0 bis 32,3 vs. 18,4 bis 41,8 ^d MD: 0,29 [-20,6; 21,2]; p = 0,978	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)	< 1 bis 2 % vs. 0 % ^d RR: 5,95 [0,72; 49,48]; p = 0,099	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS	Änderung: 1,2 bis 3,6 vs. 3,2 bis 3,6 ^d MD: -0,02 [-1,14; 1,11]; p = 0,977	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik: HIV-SI (Symptom Bother Score)	Änderung: -1,5 bis -1,4 vs. -0,7 ^d MD: -1,30 [-2,34; -0,26]; p = 0,014 Hedges' g: -0,17; [-0,30; -0,03] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.		
Nebenwirkungen		
SUEs	4 bis 7 % vs. 4 bis 5 % ^d RR: 1,28 [0,73; 2,24]; p = 0,389	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a Ereignisanteil (%) bzw. Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)	6 bis 7 % vs. 2 bis 6 % ^d RR: 1,46 [0,83; 2,57]; p = 0,188	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	4 bis 5 % vs. < 1 % ^d RR: 6,33 [1,87; 21,38] RR ^f : 0,16 [0,05; 0,53]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 bis 28 % vs. 10 bis 22 % ^d RR: 1,52 [1,19; 1,95] RR ^f : 0,66 [0,51; 0,84]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Nervensystems	15 % vs. 5 bis 11 % ^d RR: 1,78 [1,25; 2,55] RR ^f : 0,56 [0,39; 0,80]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes CD4 ⁺ -Zellzahl		
< 500 Zellen/μl	8 bis 15 % vs. 12 bis 15 % ^d RR: 0,89 [0,50; 1,60]; p = 0,696	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 500 Zellen/μl	14 % vs. 7 % ^d RR: 2,02 [1,28; 3,20] RR ^f : 0,50 [0,31; 0,78]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
psychiatrische Erkrankungen	10 bis 13 % vs. 5 bis 7 % ^d RR: 1,88 [1,25; 2,83] RR ^f : 0,53 [0,35; 0,80]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (Fortsetzung)

<p>a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: minimale und maximale Ereignisanteile beziehungsweise mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien e: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; bzw. beziehungsweise; CD4⁺: Cluster of Differentiation 4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV-Symptom-Index; INI: Integrase-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zu 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Positive Effekte	Negative Effekte
–	<p>Nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Erkrankungen des Nervensystems: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes <ul style="list-style-type: none"> ▫ CD4-Zellzahl ≥ 500 Zellen/μl: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Psychiatrische Erkrankungen: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
<p>a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gesamtschau zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte mehrere Hinweise auf einen höheren Schaden durch DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen

Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Zum Teil haben die negativen Effekte das Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit sowie keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen und bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von DTG/RPV gegenüber dem Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit sowie keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen und bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt, legt der pU keine Daten vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von DTG/RPV im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Dolutegravir/Rilpivirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen ^b	
ohne Umstellungsindikation		Hinweis auf einen geringeren Nutzen
mit Umstellungsindikation		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wäre im Vergleichsarm die bisherige Therapie fortzuführen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für HIV-1-infizierte Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit sowie keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder

INIs aufweisen und bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht.

Für die Teilpopulation der HIV-1-infizierten Erwachsenen, die virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit sowie keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen und bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt, schätzt der pU den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt ein.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

SWORD-1

Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018; 391(10123): 839-849.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.06.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 11.11.2017 [Zugriff: 13.06.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005147-40/results>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed: study 201636; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

ViiV Healthcare. Regimen switch to dolutegravir + rilpivirine from current antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus type 1 infected and virologically suppressed adults (SWORD-1): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.04.2018 [Zugriff: 13.06.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791>.

ViiV Healthcare. Regimen switch to dolutegravir + rilpivirine from current antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus type 1 infected and virologically suppressed adults (SWORD-1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.04.2018 [Zugriff: 13.06.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02429791>.

ViiV Healthcare. Study 201636: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

SWORD-2

Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018; 391(10123): 839-849.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INSTI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 11.11.2017 [Zugriff: 13.06.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005148-16/results>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.06.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed: study 201637; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

ViiV Healthcare. Regimen switch to dolutegravir + rilpivirine from current antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus type 1 infected and virologically suppressed adults (SWORD-2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.02.2018 [Zugriff: 13.06.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797>.

ViiV Healthcare. Regimen switch to dolutegravir + rilpivirine from current antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus type 1 infected and virologically suppressed adults (SWORD-2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.02.2018 [Zugriff: 13.06.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02422797>.

ViiV Healthcare. Study 201637: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

In der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU der Festlegung des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von DTG/RPV bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert und virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTIs oder INIs aufweisen, zu untersuchen. Hierbei unterscheidet er zwischen Erwachsenen mit Umstellungsindikation (Patientinnen und Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen, Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Therapie wechseln) und Erwachsenen ohne Umstellungsindikation. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Allerdings sind in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation diejenigen mit virologischem Versagen nicht umfasst, da DTG/RPV nur für Patientinnen und Patienten ohne virologisches Versagen in der Vergangenheit zugelassen ist. Dies bleibt für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da der pU keine Daten für Erwachsene mit Umstellungsindikation vorlegt.

Einschlusskriterien

Die vom pU in Modul 4 A angeführten Einschlusskriterien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp sowie Studiendauer sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren. Eine Kommentierung der vom pU gewählten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers. Die Kommentierung in diesem Abschnitt bezieht sich auf vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, da der pU nur für diese Teilpopulation Daten vorlegt.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2, Anhang 4-E) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU beschreibt Design und Methodik der eingeschlossenen RCTs gemäß den Vorgaben des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Dem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU führt die Merkmale auf, anhand derer er die Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien charakterisiert. Diese Merkmale gewährleisten eine ausführliche Charakterisierung der Studienpopulation. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind.

Endpunkte

In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) beschreibt der pU die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum diese aus seiner Sicht als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 erläutert.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Metaanalysen, zur Abschätzung

der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt.

Für den Fall von bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik homogenen Studien gibt der pU einerseits an, die Wahl des metaanalytischen Modells (feste vs. zufällige Effekte) nicht von der Heterogenität, sondern von der Studiensituation abhängig zu machen. Andererseits bezeichnet er für diesen Fall die Interpretation einer Metaanalyse mit festen Effekten bei hoher Heterogenität unter Verweis auf die Methoden des Instituts als nicht adäquat [5]. Diesem Argument wird insofern nicht zugestimmt, als Modelle mit festen Effekten ohne Rücksicht auf die beobachtete Heterogenität berechnet und interpretiert werden können, wenn Studien mit ausreichend ähnlichem Patientenkollektiv, Studiendesign und Auswertungsmethodik vorliegen. Allein wenn sich wegen endpunktübergreifend starker Heterogenität nachdrückliche Zweifel an dieser Homogenität ergeben, ist die Verwendung eines alternativen Verfahrens angemessen.

Da die vorliegenden Studien SWORD-1 und SWORD-2 aufgrund gleicher Patienten, gleichen Designs und gleicher Methodik als homogen anzusehen sind, werden in dieser Bewertung durchgehend die Ergebnisse von Metaanalysen mit festen Effekten verwendet. Dass bei nur einzelnen Endpunkten dennoch heterogene Studienergebnisse beobachtet werden, ist als Kriterium nicht ausreichend, um die Annahme der Homogenität aufzugeben.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wird hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird mit Einschränkungen gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben:

Gefolgt wird der Absicht, Interaktionstests studienübergreifend anhand der Q-Statistik durchzuführen. Der pU beschreibt jedoch weder in diesem Abschnitt noch in den folgenden, in denen die Auswertungen für die jeweiligen Endpunkte präsentiert werden, welches Effektmaß in den Metaanalysen verwendet wurde. Daher werden die Interaktionstests für die Nutzenbewertung selbst berechnet. Bei binären Endpunkten wird das relative Risiko, bei stetigen die (nicht standardisierte) Mittelwertdifferenz als Effektmaß verwendet.

Der pU führte Interaktionstests für jede Studie separat durch. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren studienübergreifend erfolgen soll, werden die Ergebnisse der Einzelstudien nicht herangezogen.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal, im EU Clinical Trials Register sowie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention [6].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

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

Dabei wurden keine weiteren relevanten Studien zu DTG/RPV im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von DTG/RPV in der Therapie einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen ohne Umstellungsindikation umfasst die beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 sowie die DEXA-Substudie.

Die vom pU eingeschlossenen Studien SWORD-1 und SWORD-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/RPV geeignet und werden in die vorliegende Nutzenbewertung für Erwachsene ohne Umstellungsindikation eingeschlossen. Eine Beschreibung der Studien und der Studienpopulation findet sich in Abschnitt 2.3.2.

Die DEXA-Substudie wird nicht für die Bewertung herangezogen. In die DEXA-Substudie wurde jeweils eine Teilpopulation der beiden RCTs SWORD-1 und SWORD-2 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um diejenigen Patientinnen und Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat als Komponente der ART erhielten. In der DEXA-Substudie selbst erfolgte keine weitere Intervention. Als einziger Endpunkt wurde die Knochenmineraldichte erhoben. Dies ist kein patientenrelevanter Endpunkt (vergleiche Abschnitt 2.7.2.4.3), daher ist die DEXA-Substudie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kommentierung in diesem Abschnitt bezieht sich auf vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, da der pU nur für diese Teilpopulation Daten vorlegt.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Beschreibung des pU zu Studiendesign und Studienpopulationen der beiden eingeschlossenen RCTs SWORD-1 und SWORD-2 ist nachvollziehbar. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden weitere Angaben zur Studiendauer sowie zu erlaubter und nicht erlaubter Vor- und Begleitbehandlung ergänzt. Eine Beschreibung der Studien SWORD-1 und SWORD-2 erfolgt in den Abschnitten 2.3.1 und 2.3.2.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien SWORD-1 und SWORD-2

In die Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 NRTIs in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTIs, PIs oder INIs erhielten. Diese Patientinnen und Patienten wurden entweder zu einer Behandlung mit DTG/RPV oder zu einem Fortführen der bisherigen Therapie randomisiert.

Nur unter der Voraussetzung, dass bei den Patientinnen und Patienten in den Studien SWORD-1 und SWORD-2 keine Umstellungsindikation vorlag, wird das Fortführen der bisherigen Therapie im Vergleichsarm als adäquate Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle ART) angesehen. Ob eine Umstellungsindikation vorliegt oder nicht, wird in der vorliegenden Fragestellung insbesondere aufgrund von Nebenwirkungen abgeleitet. Dies geht auch aus der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hervor, der als Gründe für einen Therapiewechsel insbesondere Nebenwirkungen anführt (siehe Abschnitt 2.2)

In den Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zu Studienbeginn nach ihrer Bereitschaft zu einem Therapiewechsel befragt. In SWORD-1 gaben 19 (4 %) der Patientinnen und Patienten und in SWORD-2 16 (3 %) an, ihre aktuelle Therapie aufgrund von Nebenwirkungen nicht gut zu vertragen, und deswegen die Therapie wechseln zu wollen. In beiden Studien brachen im Vergleichsarm mit dem Fortführen der bisherigen Therapien jeweils weniger als 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer die Studie wegen eines UE ab. Aufgrund dieser geringen Anzahl wird nicht davon ausgegangen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten vorlag. Die Studien SWORD-1 und SWORD-2 können somit für Aussagen zu Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden.

Es ist dennoch fraglich, inwiefern eine Umstellung einer ART ohne medizinische Notwendigkeit praxisrelevant und medizinisch sinnvoll ist. In der Versorgungspraxis ist ein Therapiewechsel insbesondere bei virologischem Versagen oder auch beim Auftreten von Nebenwirkungen notwendig, also wenn eine Umstellungsindikation vorliegt (siehe z. B [7] oder [8]). Ein Therapiewechsel kann mit Nachteilen für die Patientinnen und Patienten verbunden sein. Beispiele hierfür sind das Neuauftreten oder eine Zunahme der Häufigkeit oder des Schweregrads von Nebenwirkungen oder ein möglicher Verlust des virologischen Ansprechens [8,9].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei, da die Studien SWORD-1 und SWORD-2 zum Großteil in Europa und Nordamerika durchgeführt wurden. Weitere Informationen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext legt er nicht vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zu endpunktübergreifenden Aspekten des Verzerrungspotenzials befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2.) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.24 sowie Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die Endpunkte, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden, vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Mortalität, virologisches Ansprechen, SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) als niedrig und für die Endpunkte zu Abbruch wegen UEs und spezifischen UEs als hoch. Dieser Bewertung wird jeweils gefolgt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den HIV-SI (Symptom Bother Score) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bewertet der pU als niedrig. Aufgrund der fehlenden Verblindung in den Studien SWORD-1 und SWORD-2 wird dem jedoch nicht zugestimmt und das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diese Endpunkte als hoch eingestuft. Für Ergebnisse zum HIV-SI (Symptom Bother Score) ist ein weiterer Grund für hohes Verzerrungspotenzial dadurch gegeben, dass relevante Anteile von Patientinnen und Patienten in den Auswertungen beider Studien unberücksichtigt blieben (SWORD-1: 18,3 %, SWORD-2: 11,0 %).

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus werden zusätzlich die Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) und HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B) für die Bewertung herangezogen. Für Ergebnisse dieser Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet. Für AIDS-definierende Ereignisse wird das Verzerrungspotenzial für die Studien SWORD-1 und SWORD-2 als niedrig angesehen. Für HIV-assoziierte Ereignisse wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als hoch eingestuft: Die Einstufung eines UE in die CDC-Klasse B erfolgte zwar auf Grundlage einer Liste mit definierten Ereignissen [3], der bewertende, nicht verblindete Arzt hatte jedoch die Möglichkeit, weitere – nicht auf der Liste stehende – Ereignisse nach eigenem Ermessen ebenfalls der CDC-Klasse B zuzuordnen.

Die Endpunkte virologisches Versagen und CD4⁺-Zellzahl werden ergänzend dargestellt. Auch für die Ergebnisse dieser Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet. Es wird für beide Studien jeweils als niedrig angesehen.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2, 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Dieser Endpunkt wurde in SWORD-1 und SWORD-2 als Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten bis Woche 48 ausgewertet. Abweichend vom pU wird die Gesamtmortalität nicht den Sicherheitsendpunkten, sondern der Mortalität zugeordnet.

Morbidität

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

Der pU stellt diesen Endpunkt ergänzend in Zusammenhang mit dem Endpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) dar. Er begründet sein Vorgehen damit, dass das Absinken der Viruslast ein allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse oder Tod sei [7,10,11]. Zudem liefere der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse in der hier relevanten Therapiesituation und bei der Seltenheit des Ereignisses keinen über den Endpunkt virologisches Ansprechen hinausgehenden Beitrag zur Nutzenbewertung. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) bildet insgesamt das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche ab und ermöglicht die Beurteilung des Therapieerfolgs hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen. Der Endpunkt ist somit unmittelbar patientenrelevant und wird eingeschlossen.

In den eingeschlossenen Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden AIDS-definierende Ereignisse über die CDC-Klassifikation erhoben. Ereignisse der CDC-Klasse C (HIV-Infektion im Stadium AIDS) sind hauptsächlich opportunistische Infektionen (beispielsweise Pneumonien) und typische Tumoren (beispielsweise Kaposi-Sarkom, Lymphome), die das Auftreten von AIDS manifestieren [3].

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Operationalisierung gibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten wieder, die während der Studie eine Progression von CDC-Klasse A oder B zu CDC-Klasse C erlitten oder die bereits zu Studienbeginn der CDC-Klasse C zugeordnet waren und bei denen im Studienverlauf ein erneutes CDC-Klasse C-Ereignis auftrat. Todesfälle werden nicht den CDC-Klasse C-Ereignissen zugeordnet, sondern sind über den Endpunkt Gesamtmortalität in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

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

Für das virologische Ansprechen legt der pU Auswertungen nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus mit dem Trennwert HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml vor. Um die Patientenrelevanz des virologischen Ansprechens zu belegen, referenziert er die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen des G-BA über die Nutzenbewertungen von DTG, RPV, Emtricitabin/Tenofovir-alfenamid und Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-alfenamid [12-15]. Als Referenzen für die Validität des Endpunkts führt er verschiedene Leitlinien sowie die Nutzenbewertung von RPV an [7,10,11].

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

- Virologisches Versagen (HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml): eingeschlossen, ergänzend dargestellt

In die beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits zu Studienbeginn virologisch supprimiert und gut auf ihrer bisherigen Therapie eingestellt waren. In dieser Patientenpopulation liefert der Endpunkt virologisches Versagen über den Endpunkt virologischen Ansprechens hinausgehende Informationen. So bleibt bei der alleinigen Betrachtung des Endpunkts virologisches Ansprechen unklar, ob für Patientinnen und Patienten, die nicht als Ansprecher gewertet wurden, keine Werte vorlagen (z. B. wegen UEs, Tod oder Studienabbruch) oder ob ein virologisches Versagen vorlag. Um dies zu verdeutlichen, wird das virologische Versagen ebenfalls ergänzend dargestellt. Unterstützt wird diese Einschätzung durch die Empfehlung der FDA, in Switch-Studien (wie SWORD-1 und SWORD-2) bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn virologisch supprimiert waren, insbesondere das virologische Versagen nach einem Therapiewechsel zu erheben [16]. Eine Interpretation des Endpunkts virologisches Versagen erfolgt gemeinsam mit dem Endpunkt virologisches Ansprechen. Die Ergebnisse der Studien SWORD-1 und SWORD-2 zeigen, dass nur wenige der Patientinnen und Patienten ohne virologisches Ansprechen tatsächlich ein virologisches Versagen aufwiesen.

Zusätzlich zu den Ergebnissen zum virologischen Versagen liegen Ergebnisse zum eigentlich interessierenden patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) vor. Das virologische Versagen wird ergänzend für den patientenrelevanten kombinierten Endpunkt AIDS-definierende Erkrankungen / Tod dargestellt. Die Ergebnisse stimmen mit denen des eigentlich interessierenden patientenrelevanten Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) überein.

- CD4⁺-Zellzahl: eingeschlossen, ergänzend dargestellt

Die CD4⁺-Zellzahl wird vom pU als validiertes Surrogat für den Immunstatus HIV-infizierter Patientinnen und Patienten genannt, Literatur legt er hierzu nicht vor. Der pU legt in Modul 4 A keine Ergebnisse zur CD4⁺-Zellzahl vor, da er dem Endpunkt keine über die Viruslast hinausgehende Bedeutung beimisst.

Die CD4⁺-Zellzahl ist kein per se patientenrelevanter Endpunkt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die CD4⁺-Zellzahl als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt AIDS-definierende Erkrankungen / Tod ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse stimmen mit denen des eigentlich interessierenden Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) überein.

- HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B): eingeschlossen

Der Endpunkt HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B) wird vom pU nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Abweichend von diesem Vorgehen wird das Auftreten HIV-assoziiierter Erkrankungen in der Nutzenbewertung als Hinweis auf eine Krankheitsverschlechterung angesehen. Der Endpunkt wird daher als unmittelbar patientenrelevant erachtet und in die Bewertung eingeschlossen. Die eingeschlossene Operationalisierung gibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten wieder, die infolge einer Krankheitsverschlechterung von CDC-Klasse A zu CDC-Klasse B wechselten.

- Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS: teilweise eingeschlossen

Auf der EQ-5D VAS können Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einstufen. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Der pU legt Auswertungen zur mittleren Veränderung der VAS von Beginn der randomisierten Studienphase zu Studienende vor. Die Erfassung des Gesundheitszustands durch die VAS des EQ-5D wird als patientenrelevant eingestuft und die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- HIV-Symptomatik gemessen mit dem HIV-SI (Symptom Bother Score): eingeschlossen

Der HIV-SI bildet die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items ab [17,18]. Er besteht zum einen aus dem Symptom Count Score, der das Vorhandensein von 20 HIV-assoziierten Symptomen abfragt und somit einen Wert von 0 bis 20 annehmen kann. Als 2. Komponente beinhaltet der HIV-SI den Symptom Bother Score, der die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch jedes der abgefragten Symptome auf einer Skala von 0 bis 4 Punkten erfasst (0: das Symptom ist nicht vorhanden / 1: das Symptom beeinträchtigt mich nicht / 2: das Symptom beeinträchtigt mich ein bisschen / 3: das Symptom beeinträchtigt mich / 4: das Symptom beeinträchtigt mich sehr) [17]. Der Symptom Bother Score kann in der Summe daher Werte im Bereich von 0 (keine Symptome) bis 80 (maximale Beeinträchtigung durch die Symptome) erreichen.

Sowohl für den Symptom Count Score als auch für den Symptom Bother Score legt der pU Auswertungen zur mittleren Änderung des Scores zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn vor.

Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen, da er die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die Symptomatik erfasst. Entgegen dem Vorgehen des pU, der den Endpunkt der Lebensqualität zuordnet, wird der HIV-SI (Symptom Bother Score) der Morbidität zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D-5-Level-Indexwert: nicht eingeschlossen

Neben der oben beschriebenen VAS enthält der EQ-5D 5 Fragen zu verschiedenen Domänen des aktuellen Gesundheitszustands mit jeweils 5 Antwortkategorien [19]. Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass der Indexwert nicht anhand von Patientinnen und Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt wurde. Der Summenscore kann nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Der EQ-5D-5-Level-Indexwert wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen

- Patientenzufriedenheit gemessen mit dem HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ): nicht eingeschlossen

Unter der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU Auswertungen zum HIVTSQ vor, den er als unmittelbar patientenrelevant bezeichnet.

Der HIVTSQ erfasst die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit ihrer aktuellen antiretroviralen Therapie [20]. Da die Therapiezufriedenheit kein patientenrelevanter Endpunkt im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist, wird der HIVTSQ nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

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

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

Der pU legt Auswertungen zu einer Vielzahl spezifischer UEs vor.

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

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

Weitere vom pU vorgelegte Endpunkte

- Knochenmineraldichte: nicht eingeschlossen

Der pU ordnet den nur in der DEXA-Substudie erhobenen Endpunkt Knochenmineraldichte als patientenrelevanten Surrogatendpunkt für Knochenfrakturen bei HIV-infizierten Patientinnen und Patienten ein und zitiert hierzu eine Publikation [21].

Der Endpunkt Knochenmineraldichte ist nicht patientenrelevant. In der vom pU vorgelegten Studie wird die maßgebliche Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem Effekt auf den Surrogatendpunkt und dem Therapieeffekt für den patientenrelevanten Endpunkt Knochenfrakturen nicht untersucht. Sie ist daher nicht geeignet, die Validität der Knochenmineraldichte als Surrogatendpunkt für Knochenfrakturen zu belegen. Der Endpunkt ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird nicht eingeschlossen.

- alkalische Phosphatase, Prokollagen 1-N-terminales Propeptid, type 1 collagen cross-linked C-telopeptide und Osteocalcin: nicht eingeschlossen

Der pU bezeichnet die Laborparameter alkalische Phosphatase, Prokollagen 1-N-terminales Propeptid, type 1 collagen cross-linked C-telopeptide und Osteocalcin als „knochen-spezifische Biomarker“. Er legt keine Literatur vor, um dies zu belegen. Als Laborparameter sind die vom pU vorgelegten Endpunkte nicht patientenrelevant und werden in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in Modul 4 A verschiedene a priori und post hoc definierte Subgruppenmerkmale. Für post hoc definierte Subgruppenmerkmale sowie für Endpunkte, für welche die Auswertung nach den a priori definierten Subgruppenmerkmalen nicht präspezifiziert war, legt der pU Zusatzauswertungen mit Ergebnissen zu nachträglich durchgeführten Analysen vor.

Die folgenden vom pU vorgelegten Effektmodifikatoren werden in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet:

- Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Ethnie (weiß / nicht weiß)
- CD4⁺-Zellzahl zu Studienbeginn (< 500 / ≥ 500 Zellen/μl)

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von DTG/RPV herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU beurteilt das Verzerrungspotenzial der beiden eingeschlossenen RCTs SWORD-1 und SWORD-2 auf Studienebene als niedrig, und gibt an, dass die Studien für eine metaanalytische Zusammenfassung geeignet seien. Er ordnet beide Studien gemeinsam dem Evidenzgrad Ia zu. Die DEXA-Substudie ordnet er dem Evidenzgrad 1b zu.

Das Verzerrungspotenzial der beiden SWORD-Studien wird analog zur Beurteilung des pU auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auch der metaanalytischen Auswertung von SWORD-1 und SWORD-2 wird gefolgt. Auf Basis der Metaanalyse ist die Ableitung von Belegen möglich. Die DEXA-Substudie wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2)

Auf die Patientenrelevanz der vom pU dargestellten Endpunkte und die Validität der verwendeten Messinstrumente wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 eingegangen.

Die vom pU zusätzlich eingeschlossene DEXA-Substudie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.3.2.

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

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

Auf Grundlage der Ergebnisse aus den RCTs SWORD-1 und SWORD-2 sowie der DEXA-Substudie leitet der pU für vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering ab. Er gründet diese Einschätzung jeweils auf einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die Endpunkte HIV-SI (Symptom Bother Score) und HIVTSQ sowie auf einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Knochenmineraldichte.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU. Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens – einschließlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß – von DTG/RPV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen ohne Umstellungsindikation findet sich in Abschnitt 2.5.

Für Erwachsene mit Umstellungsindikation legt der pU keine Daten vor und sieht den Zusatznutzen für diese Teilpopulation als nicht belegt an.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von DTG/RPV eingesetzt.

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

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

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu den Surrogatendpunkten virologisches Ansprechen und Knochenmineraldichte. In Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) beschreibt er, warum aus seiner Sicht für den Endpunkt virologisches Ansprechen Aussagen zu dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse oder Tod abgeleitet werden können. Auf die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte virologisches Ansprechen sowie Knochenmineraldichte wurde bereits in Abschnitt 2.7.2.4.3 eingegangen.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Dolutegravir/Rilpivirin [22]. Dolutegravir/Rilpivirin ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem HIV-1 bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-Ribonukleinsäure [RNA] < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen.

Der G-BA unterteilt die Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit und Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert für Dolutegravir/Rilpivirin sehr gute Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile. Außerdem soll die einfache Einnahme – eine Tablette pro Tag – die Adhärenz dauerhaft erhöhen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut (RKI) [23] geht der pU von 60 500 (95 %-KI: 58 400; 62 600) Patientinnen und Patienten auf stabiler antiretroviraler Therapie (ART) aus. Der pU trifft die Annahme, dass all diese Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind.

Der pU ermittelt die Patientenzahl im Alter von < 18 Jahren mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [24]. Die Datenbankabfrage erfolgte am 28.11.2017. Der pU beschränkt seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV-1 und die Diagnosejahre 2001 bis 2017. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldedefälle in den jeweiligen Diagnosejahren adjustiert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die ab dem Jahr 2001 gemeldeten Fälle, die im Jahr 2018 in die Alterskategorie < 18 Jahre fallen. Er nimmt an, dass sämtliche gemeldeten Fälle zum Abfragezeitpunkt noch leben und ermittelt so eine Anzahl von 273 Kindern im Alter von < 18 Jahren, die im Jahr 2018 mit HIV infiziert

sind. Diese Anzahl ist im Vergleich zur Anzahl der Erwachsenen bzw. zur Gesamtzahl der Erwachsenen und der Kinder so gering, dass der pU die Kinder nicht weiter betrachtet.

Bei der Annahme eines GKV-Anteils von 86,38 % [25,26] ergeben sich 52 393 (95 %-KI: 50 575; 54 212) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit und ohne Umstellungsindikation zu ermitteln, identifiziert der pU Studien vor allem über die Literaturangaben in den Dossiers zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid und zu Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid [27,28]. 6 Publikationen stellt der pU in der Tabelle 3-11 auf Seite 40 des Moduls 3 A dar [29-34]. Daraus leitet der pU einen Mittelwert von 35 % der Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation und 65 % der Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation ab.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Überschätzung dar, da in der Herleitung 2 Spezifizierungen in der Fachinformation [22] nicht berücksichtigt werden:

- i) kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und
- ii) keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI.

Die Überschätzung, die durch Nichtberücksichtigung von i) kein virologisches Versagen in der Vergangenheit entsteht, ist vor dem Hintergrund der gut etablierten Resistenztestung [35] vermutlich eher gering.

Daten zu den Resistenzen gegen NNRTI oder INI können dem Epidemiologischen Bulletin Nr. 28 (2016) entnommen werden [35]. Eine Resistenz gegen NNRTI wiesen 55 % und eine Resistenz gegen INI wiesen 7 % der ART-vorbehandelten Patientinnen und Patienten auf. Somit liegen die Resistenzen gegen NNRTI oder INI bei 58,15 % unter der Annahme, dass die Resistenzen unabhängig voneinander sind.

Der pU gibt zwar einen GKV-Anteil von 86,38 % an, nutzt jedoch 86,6 % in seiner Berechnung.

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation zieht der pU 6 Publikationen heran [29-34]. All diese Publikationen beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, die eine ART starteten. Dieser Anteil gilt somit für Patientinnen und Patienten, die mit einer ART anfangen. Jedoch überträgt der pU diesen Anteil auf Patientinnen und Patienten, die bereits auf einer stabilen ART eingestellt sind. Hier dürfte der Anteil jedoch geringer sein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Für antiretroviral vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die mit HIV-1 infiziert und virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und die keine bekannte oder vermutete Resistenz gegenüber einer der antiretroviralen Komponenten aufweisen, bestimmt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen. Der G-BA gibt zusätzlich einen Hinweis, dass für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation im Vergleichsarm die bisherige Therapie fortzuführen ist.

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

Der pU operationalisiert die individuelle ART anhand der häufigsten Regime von HIV International Monitor-Paneldaten [36]. Dementsprechend stellt der pU die Kosten für 17 Therapieregime dar. Der Operationalisierung des pU wird aufgrund der fraglichen Repräsentativität der Paneldatenbank nicht gefolgt.

Der pU gibt an, dass die kostengünstigste Kombination Nevirapin (NVP) + Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) und die kostenintensivste Kombination Raltegravir (RAL) + Darunavir (DRV) + Ritonavir ist.

Bezug nehmend auf vorangegangene Dossierbewertungen erfolgt für die individuelle ART inhaltlich eine Operationalisierung in Form von 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) plus einen 3. Partner. Somit ist die kostengünstige Variante die Kombination Efavirenz (EFV) + Emtricitabin (FTC)/Tenofoviridisoproxil und die kostenintensive Kombination Maraviroc (MRC) + FTC/Tenofovirafenamid (TAF).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dolutegravir/Rilpivirin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [22,37-50].

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

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dolutegravir/Rilpivirin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [22,37-50].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dolutegravir/Rilpivirin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben den korrekten Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2018 wieder.

Der pU gibt für NVP Kosten in Höhe von 254,37 € nach Abzug der Rabatte an. Jedoch gibt es eine günstigere Packung mit 254,02 € nach Abzug der Rabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Dolutegravir/Rilpivirin sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen den verschiedenen Arzneimitteln besteht. Er gibt an, dass vor der Anwendung von ABC/3TC eine Überprüfung des Vorhandenseins des Human Leukocyte Antigen B*5701-Allels notwendig ist [50]. Diese Leistung fällt ausschließlich im ersten Jahr aber nicht in den Folgejahren an, daher berücksichtigt er diese nicht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4.

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

Der pU ermittelt für Dolutegravir/Rilpivirin Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 12 954,01 €. Diese sind nachvollziehbar und plausibel.

Der pU gibt für die individuelle Therapie an, dass die kostengünstigste Kombination Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) + Nevirapin (NVP) und die kostenintensivste Kombination

Raltegravir (RAL) + Darunavir (DRV) + Ritonavir ist. Das Institut operationalisiert inhaltlich die individualisierte ART in Form von 2 NRTIs plus einen 3. Partner. Somit ist die kostengünstige Variante die Kombination EFV + FTC/Tenofoviridisoproxil und die kostenintensive Kombination MRC + FTC/TAF.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beziffert nicht die Versorgungsanteile, die für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets zu erwarten sind. Angaben zur Eingrenzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation z. B. mit schweren Leberfunktionsstörungen macht der pU nicht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (52 393 und 95 %-KI: 50 575; 54 212) stellt eine Überschätzung dar, da in der Herleitung 2 Spezifizierungen in der Fachinformation [22] nicht berücksichtigt werden: i) kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und ii) keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI. Die Überschätzung, die durch Nichtberücksichtigung von i) kein virologisches Versagen in der Vergangenheit entsteht, ist vermutlich eher gering [35]. Die Resistenzen gegen NNRTI oder INI liegen bei 58,15 % unter der Annahme, dass die Resistenzen unabhängig voneinander sind [35]. Der vom pU angegebene Anteil der Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation (35 %) gilt für Patientinnen und Patienten, die mit einer ART anfangen. Jedoch überträgt der pU diesen Anteil auf Patientinnen und Patienten, die bereits auf einer stabilen ART eingestellt sind. Hier dürfte der Anteil jedoch geringer sein.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Dolutegravir/Rilpivirin sind plausibel. Der pU gibt für die individuelle ART an, dass die kostengünstigste Kombination NVP + ABC/3TC und die kostenintensivste Kombination RAL + DRV + Ritonavir ist. Das Institut operationalisiert inhaltlich die individuelle ART in Form von 2 NRTIs plus einen 3. Partner. Somit ist die kostengünstige Variante die Kombination EFV + FTC/Tenofoviridisoproxil und die kostenintensive Kombination MRC + FTC/TAF.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dolutegravir/Rilpivirin ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von DTG/RPV sind je nach Teilpopulation unterschiedlich.

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Dolutegravir/Rilpivirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen ^b	
		ohne Umstellungsindikation
mit Umstellungsindikation		Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wäre im Vergleichsarm die bisherige Therapie fortzuführen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure		

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

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

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dolutegravir/Rilpivirin	Erwachsene mit HIV-1, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen. Davon:	52 393 (95 %-KI: [50 575; 54 212])	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Überschätzung dar, da in der Herleitung 2 Spezifizierungen in der Fachinformation [22] nicht berücksichtigt werden: i) kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und ii) keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI. Die Überschätzung, die durch Nichtberücksichtigung von i) kein virologisches Versagen in der Vergangenheit entsteht, ist vermutlich eher gering [35]. Die Resistenzen gegen NNRTI oder INI können bei 58,15 % liegen [35].
	mit Umstellungsindikation	35 %	Der Anteil von 35 % ist tendenziell zu hoch, da sich dieser auf Patientinnen und Patienten, die mit einer ART anfangen, bezieht.
	ohne Umstellungsindikation	65 %	Der Anteil von 65 % ist tendenziell zu niedrig.
<p>a: Angaben des pU ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1-RNA: humanes Immundefizienzvirus Ribonukleinsäure; Typ 1; INI: Integrase-Inhibitoren; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Dolutegravir/Rilpivirin	Erwachsene mit HIV-1, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen.	12 954,01	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
individuelle ART		8109,02– 21 904,59	Laut pU ist die kostengünstigste Kombination NVP + ABC/3TC und die kostenintensivste Kombination RAL + DRV + Ritonavir. Das Institut operationalisiert inhaltlich die individuelle ART in Form von 2 NRTIs plus einen 3. Partner. Somit ist die kostengünstige Variante die Kombination EFV + FTC/Tenofoviridisoproxil und die kostenintensive Kombination MRC + FTC/TAF.

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1-RNA: humanes Immundefizienzvirus Typ 1 Ribonukleinsäure; INI: Integrase-Inhibitor; MRC: Maraviroc; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAL: Raltegravir; TAF: Tenofoviralfenamid

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Anwendungsgebiete

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.

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 Dosisanpassungen 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)*“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelmann RL. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992; 41(RR-17): 1-19.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
5. 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>.
6. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for RCTs of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. J Clin Epidemiol 2017; 94: 69-75.
7. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion: Version 7 [online]. 29.11.2017 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%20Infektion.pdf>.
8. Hoffman C, Rockstroh JK (Ed). HIV 2016/17. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2016. URL: https://www.hivbuch.de/wp-content/uploads/2017/04/hiv2016-17_fix.pdf.
9. Carr A, Hoy J, Pozniak A. The ethics of switch/simplify in antiretroviral trials: non-inferior or just inferior? PLoS Med 2012; 9(7): e1001240.
10. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection: EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3 [online]. 20.04.2016 [Zugriff: 11.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A12-04. 12.04.2012.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dolutegravir. 07.08.2014.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Rilpivirin. 05.07.2012.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 03.11.2016.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 16.06.2016.
16. Food and Drug Administration. Human immunodeficiency virus-1 infection: developing antiretroviral drugs for treatment; guidance for industry [online]. 11.2015 [Zugriff: 02.08.2018]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf>.
17. Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. J Clin Epidemiol 2001; 54(Suppl 1): S77-S90.
18. Marc LG, Wang MM, Testa MA. Psychometric evaluation of the HIV symptom distress scale. AIDS Care 2012; 24(11): 1432-1441.
19. Van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 2.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
20. Woodcock A, Bradley C. Validation of the revised 10-item HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status version and new change version. Value Health 2006; 9(5): 320-333.
21. Battalora L, Buchacz K, Armon C, Overton ET, Hammer J, Patel P et al. Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. Antivir Ther 2016; 21(1): 45-54.
22. ViiV Healthcare. Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 10.08.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

23. Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland: Stand Ende 2016. In: Epidemiologisches Bulletin 47. 2017.
24. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF18Bund_Jan 2018 [online]. [Zugriff: 18.04.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 30.06.2017 [online]. [Zugriff: 18.04.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=1EF0B747CFE06C59C77EDDA6845708C4.InternetLive2.
27. Gilead Sciences. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Genvoya): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1317/2016-01-01_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovirafenamid.pdf.
28. Gilead Sciences. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid (Odefsey): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1617/2016-07-15_Modul3A_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovirafenamid.pdf.
29. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients. HIV Med 2010; 11(2): 104-113.
30. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T et al. Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving toward individualized therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 71(3): 263-271.
31. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. Arch Intern Med 2010; 170(1): 57-65.
32. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. AIDS Res Hum Retroviruses 2005; 21(9): 743-752.
33. Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, Battegay M et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000-2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. J Infect Dis 2008; 197(12): 1685-1694.

34. Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 2006; 7(3): 156-162.
35. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28 [online]. 18.07.2016 [Zugriff: 12.07.2018]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/28_16.pdf?__blob=publicationFile.
36. ActOne Intelligence & Research. HIV International Monitor. 2017.
37. AbbVie. Kaletra: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. AbbVie. Norvir: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Boehringer Ingelheim. Viramune: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Bristol-Myers Squibb. Reyataz: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences. Atripla: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. Gilead Sciences. Truvada: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Gilead Sciences. Descovy: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
44. Gilead Sciences. Genvoya: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Gilead Sciences. Odefsey: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
46. Janssen-Cilag. Prezista: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
47. Merck SD. Isentress: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. ViiV Healthcare. Tivicay: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
49. ViiV Healthcare. Triumeq: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. ViiV Healthcare. Kivexa: Fachinformation [online]. [Zugriff: 15.05.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Metaanalysen

Dolutegravir/Rilpivirin vs. Kontrolle
 Mortalität
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

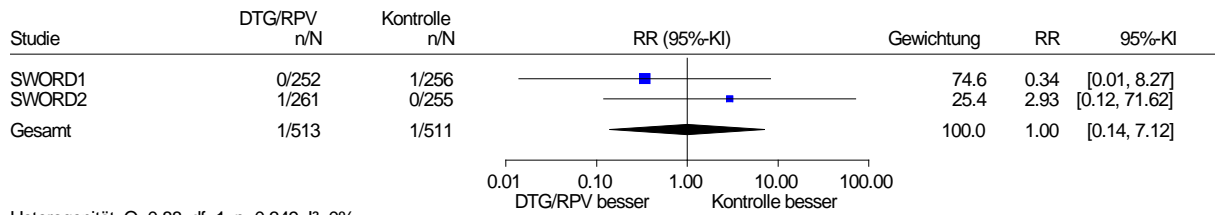


Abbildung 1: Metaanalyse, Gesamtmortalität, DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: relatives Risiko (RR)

Dolutegravir/Rilpivirin vs. Kontrolle
 CDC-Ereignisse, Klasse B
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

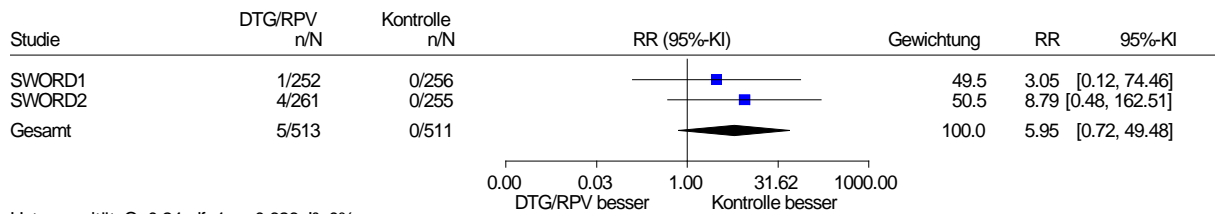


Abbildung 2: Metaanalyse, HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B), DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

Dolutegravir/Rilpivirin vs. Kontrolle
 Virologisches Versagen
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

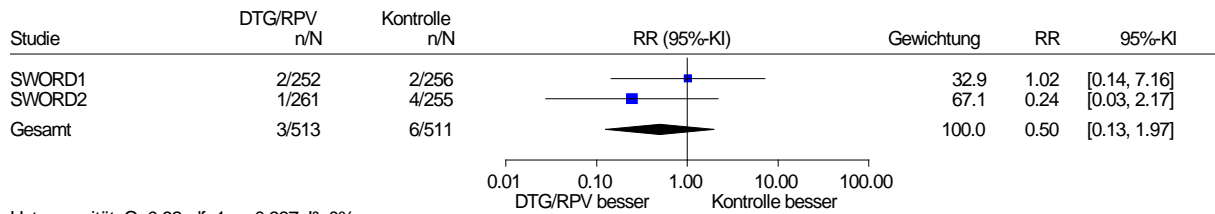


Abbildung 3: Metaanalyse, virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml), DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

Dolutegravir/Rilpivirin vs. Kontrolle
SUE
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

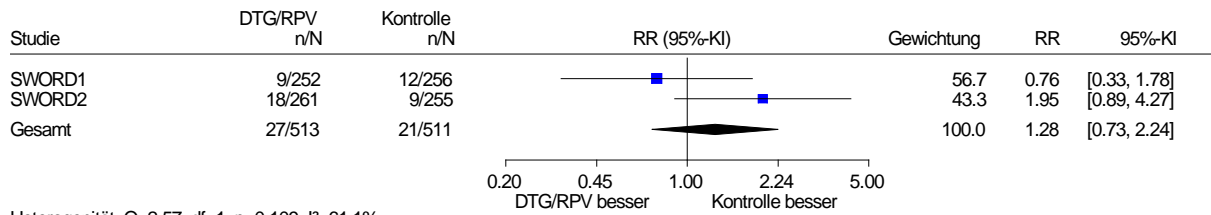


Abbildung 4: Metaanalyse, SUEs, DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

Dolutegravir/Rilpivirin vs. Kontrolle
EQ-5D-5L VAS
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

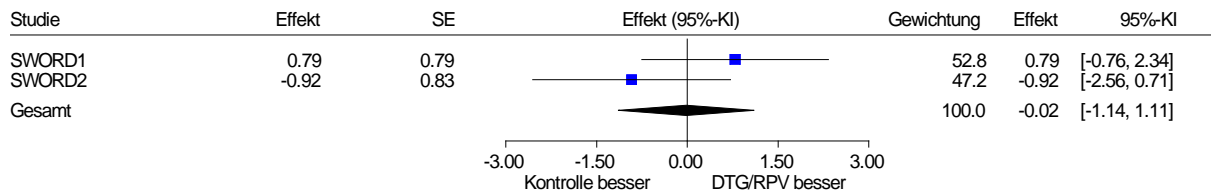


Abbildung 5: Metaanalyse, EQ-5D VAS, DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Dolutegravir/Rilpivirin vs. Kontrolle
Symptom Distress Module: Symptom Bother Score
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

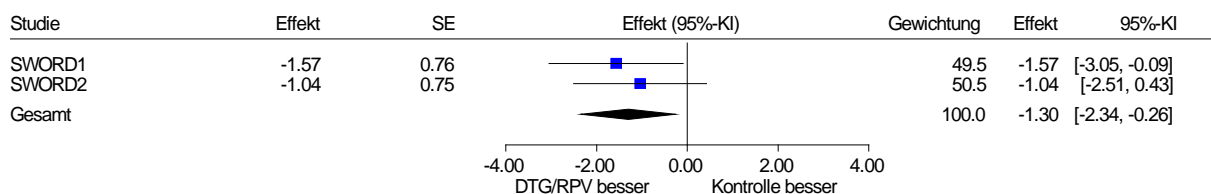
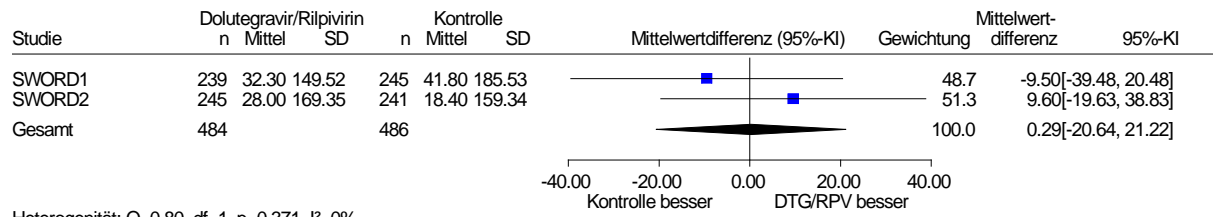


Abbildung 6: Metaanalyse, HIV-SI (Symptom Bother Score), DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Dolutegravir/Rilpivirin vs. Kontrolle

CD4-Zellzahl

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.80$, $df=1$, $p=0.371$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.03, $p=0.978$

Abbildung 7: Metaanalyse, CD4⁺-Zellzahl, DTG/RPV vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 3\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-1)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 252	2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a N = 256
Gesamtrate UEs	200 (79)	190 (74)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	108 (43)	115 (45)
Nasopharyngitis	28 (11)	28 (11)
Infektion der oberen Atemwege	7 (3)	10 (4)
Grippe	4 (2)	13 (5)
Sinusitis	8 (3)	4 (2)
Harnwegsinfektion	8 (3)	2 (< 1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	71 (28)	56 (22)
Diarrhoe	21 (8)	16 (6)
Dyspepsie	8 (3)	6 (2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	35 (14)	50 (20)
Rueckenschmerzen	9 (4)	19 (7)
Arthralgie	8 (3)	4 (2)
Schmerz in einer Extremität	9 (4)	5 (2)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (15)	28 (11)
Kopfschmerz	23 (9)	17 (7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	30 (12)	22 (9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (11)	29 (11)
Grippeähnliche Erkrankung	4 (2)	11 (4)
Ermüdung	8 (3)	3 (1)
Psychiatrische Erkrankungen	34 (13)	18 (7)
Schlaflosigkeit	9 (4)	6 (2)
Depression	10 (4)	2 (< 1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (9)	23 (9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (9)	16 (6)
Husten	3 (1)	8 (3)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-1) (Fortsetzung)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 252	2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a N = 256
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (5)	16 (6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (3)	10 (4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (2)	8 (3)
Gefaesserkrankungen	6 (2)	8 (3)
Untersuchungen	7 (3)	8 (3)

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: MedDRA-Version: unbekannt; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der aktuellen MedDRA-Version 21.0 übernommen
ART: antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-2)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 261	2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a N = 255
Gesamtrate UEs	195 (75)	174 (68)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	115 (44)	119 (47)
Nasopharyngitis	21 (8)	22 (9)
Infektion der oberen Atemwege	17 (7)	27 (11)
Bronchitis	16 (6)	10 (4)
Grippe	10 (4)	4 (2)
Gastroenteritis	9 (3)	5 (2)
Syphilis	3 (1)	8 (3)
Sinusitis	8 (3)	3 (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	58 (22)	26 (10)
Diarrhoe	11 (4)	11 (4)
Dyspepsie	8 (3)	3 (1)
Flatulenz	8 (3)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	43 (16)	32 (13)
Rueckenschmerzen	6 (2)	12 (5)
Arthralgie	13 (5)	5 (2)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (15)	14 (5)
Kopfschmerz	18 (7)	6 (2)
Schwindelgefühl	10 (4)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	38 (15)	23 (9)
Ausschlag	8 (3)	1 (< 1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (8)	22 (9)
Asthenie	8 (3)	9 (4)
Psychiatrische Erkrankungen	27 (10)	14 (5)
Schlaflosigkeit	8 (3)	4 (2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (7)	26 (10)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (8)	8 (3)
Husten	8 (3)	1 (< 1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	9 (3)	10 (4)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-2) (Fortsetzung)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 261	2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a N = 255
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (4)	7 (3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (4)	4 (2)
<p>a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI b: MedDRA-Version unbekannt; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der aktuellen MedDRA-Version 21.0 übernommen ART: antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 23: Abbruch wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-1)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 252	2 NRTIs + 3. Kombinationspartner ^a N = 256
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	9 (4)	2 (< 1)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (2)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1)	0
<p>a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI b: MedDRA-Version unbekannt; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der aktuellen MedDRA-Version 21.0 übernommen ART: antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-2)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 261	2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a N = 255
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	12 (5)	1 (< 1)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (2)	1 (< 1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (2)	0

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: MedDRA-Version unbekannt; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der aktuellen MedDRA-Version 21.0 RA übernommen
ART: antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-1)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 252	2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a N = 256
Gesamtrate SUEs	9 (4)	12 (5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (< 1)	6 (2)

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: MedDRA-Version unbekannt; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der aktuellen MedDRA-Version 21.0 übernommen
ART: antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-2)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 261	2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a N = 255
Gesamtrate SUEs	18 (7)	9 (4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (3)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1)	3 (1)

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: MedDRA-Version unbekannt; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der aktuellen MedDRA-Version 21.0 übernommen
ART: antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Häufige DAIDS Grad 3–4 (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-1)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 252	2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a N = 256
Gesamtrate DAIDS 3–4	15 (6)	15 (6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1)	3 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	3 (1)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (1)	1 (< 1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (< 1)	3 (1)
Untersuchungen	0 (0)	3 (1)

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: MedDRA-Version unbekannt; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der aktuellen MedDRA-Version 21.0 übernommen
ART: antiretrovirale Therapie; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; INI: Integrase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 28: Häufige DAIDS Grad 3–4 (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a (SWORD-2)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dolutegravir/Rilpivirin N = 261	2 NRTIs + 3. Kombinations- partner ^a N = 255
Gesamtrate DAIDS 3–4	17 (7)	5 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (< 1)	3 (1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1)	0 (0)

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI
b: MedDRA-Version unbekannt; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der aktuellen MedDRA-Version 21.0 übernommen

ART: antiretrovirale Therapie; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; INI: Integrase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Goebel, Frank-D.	ja	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	ja	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schafberger, Armin; Deutsche AIDS-Hilfe e. V.	nein	ja / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	ja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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