

IQWiG-Berichte – Nr. 265

**Dolutegravir/Abacavir/
Lamivudin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-34
Version: 1.0
Stand: 18.12.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.09.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-34

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo C. Niemetz, Praxis, Kassel

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 Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Catharina Brockhaus
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Sarah Mostardt
- Stefanie Reken
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

Keywords: Dolutegravir, Abacavir, Lamivudine, HIV Infections, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
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 Fragestellungen	9
2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	10
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	17
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	18
2.3.2.3 Ergebnisse.....	19
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	25
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	29
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	29
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	32
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	33
2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren	35
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	35
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	35
2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene	36
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	36
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	39
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	39
2.6 Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	40
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	40

2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	40
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	40
2.7	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	41
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	43
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	43
2.8.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	45
2.8.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	45
2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	46
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	49
2.8.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	49
2.8.2.3.2	Studienpool	49
2.8.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
2.8.2.4.1	Studiendesign und Population.....	52
2.8.2.4.2	Verzerrungspotenzial	53
2.8.2.4.3	Ergebnisse	53
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	57
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	58
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	58
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	58
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	58
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	60
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	60
2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	60
2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	60
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	60
3	Kosten der Therapie	61

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	61
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	61
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	61
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	61
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	63
3.2.1	Behandlungsdauer	64
3.2.2	Verbrauch	64
3.2.3	Kosten.....	65
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	65
3.2.6	Versorgungsanteile	65
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	65
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	67
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	67
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	67
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung	68
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	68
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	69
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
6	Literatur	75
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	78
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zur Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC	3
Tabelle 3: Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	16
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	17
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	18
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	19
Tabelle 12: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene	20
Tabelle 13: Ergebnisse Morbidität (virologisches Nicht-Ansprechen, Auswertung ohne non-virologische Nonresponder) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene	22
Tabelle 14: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene	27
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene	30
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC bei therapienaiven Erwachsenen	32
Tabelle 17: Charakterisierung der Studie SAILING – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Hintergrundtherapie....	37
Tabelle 18: Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	41
Tabelle 19: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC – Festlegung des G-BA und Angaben des pU.....	43

Tabelle 20: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien der Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC	45
Tabelle 21: Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	68
Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	70
Tabelle 24: Häufige UE (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC.....	78
Tabelle 25: Abbrüche aufgrund von UE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	79
Tabelle 26: SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC.....	79
Tabelle 27: Häufige schwere UE (DAIDS Grad 3–4) (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	80

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	acquired immune deficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
ART	antiretrovirale Therapie
CD4	cluster of differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DAIDS	Division of AIDS
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus 1
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
MSDF	missing, switch or discontinuation = failure
NRTI	nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
OC	observed case
PT	preferred term (bevorzugte Bezeichnung der MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SDM	symptom distress module
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDF	Tenofovir
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/Abacavir/Lamivudin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.09.2014 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, 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 Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen 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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.09.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich 4 Fragestellungen, die in der folgenden Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zur Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Therapienaive Erwachsene Nicht ART-vorbehandelte Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	Therapienaive Jugendliche Nicht ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	ART-vorbehandelte Erwachsene	
3a	ART-vorbehandelte Erwachsene , für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
3b	ART-vorbehandelte Erwachsene , für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten
4	Vorbehandelte Jugendliche ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Bei therapienaiven Patienten schließt sich der pU der Aufteilung in Erwachsene und Jugendliche, sowie der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Bei vorbehandelten Patienten fasst der pU hingegen abweichend vom G-BA die Population der Erwachsenen und Jugendlichen bis 12 Jahre zusammen und benennt eine individuelle antiretrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Darüber hinaus konkretisiert er für die Subpopulation der vorbehandelten Erwachsenen Raltegravir als zweckmäßige Vergleichstherapie, mit einer patientenindividuell ausgewählten, effektiven antiretroviralen Hintergrundtherapie.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ist eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) eingegangen.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

Der Studienpool umfasst die Studien SPRING-1 und SINGLE. Allerdings ist nur eine Teilpopulation der Studie SPRING-1 relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Zur relevanten Teilpopulation sind keine Auswertungen im Dossier enthalten. Daher fand die Bewertung ausschließlich auf Grundlage der Studie SINGLE statt. Da die relevante Teilpopulation der Studie SPRING-1 mit insgesamt 33 Patienten erheblich kleiner ist als die andere relevante Studie SINGLE (insgesamt 844 Patienten) stellt dies die Durchführbarkeit der Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage. Endpunktspezifisch wird jedoch der potenzielle Einfluss der fehlenden Daten aus der Studie SPRING-1 geprüft. Dazu werden die Ergebnisse der Bewertung der Monosubstanz DTG herangezogen. Dort zeigte sich für den Endpunkt schwere UE DAIDS Grad 3-4 Heterogenität mit nicht gleichgerichteten Effekten für die Studien SPRING-1 und SINGLE. Daher werden Sensitivitätsanalysen gerechnet, um den möglichen Einfluss der fehlenden relevanten Teilpopulation der Studie SPRING-1 auf das Gesamtergebnis der vorliegenden Dossierbewertung abschätzen zu können.

Die Studie SINGLE ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. In der Studie wurden 844 Patienten entweder zu DTG/ABC/3TC oder zu Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabin (EFV/TDF/FTC) randomisiert.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig, jedoch für einzelne Endpunkte wegen des jeweils hohen Anteils fehlender Werte als potenziell hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie SINGLE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Morbidität*AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse); Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl*

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das virologische Ansprechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG/ABC/3TC. Allerdings wurden bei der Auswertung des virologischen Ansprechens Patienten auch aus anderen Gründen als dem virologischen Versagen als Nonresponder gewertet. Deshalb wurde für das virologische Versagen eine Sensitivitätsanalyse berechnet, bei der nur Patienten betrachtet wurden die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen. Die Sensitivitätsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist das Ergebnis zum virologischen Ansprechen nicht robust. Für die CD4-Zellzahl zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG/ABC/3TC. In der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC nicht belegt.

HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM])

In der Studie SINGLE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC ist für die HIV-Symptomatik damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie SINGLE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für den Gesundheitszustand nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

In der Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC.

Schwere UE (DAIDS Grad 3-4)

Für die Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC. Allerdings hatte sich in der Bewertung der Monosubstanz DTG bedeutsame Heterogenität mit nicht gleichgerichteten Effekten zwischen den Studien SPRING-1 und SINGLE gezeigt, sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Für die vorliegende Dossierbewertung legte der pU für die Studie SPRING-1 Daten zu 17 Patienten die DTG in Kombination mit ABC/3TC erhielten und dem kompletten EFV-Arm (50 Patienten) vor. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, wie viele der beobachteten 3 Ereignisse im EFV-Arm bei der relevanten Teilpopulation (16 Patienten die EFV/ABC/3TC erhielten) auftraten. Sensitivitätsanalysen zeigten, dass der Einfluss der fehlenden relevanten Teilpopulation der Studie SPRING-1 für diesen Endpunkt das Ergebnis potenziell infrage stellt. Damit ist ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (auf Basis der System Organ Class [SOC])

In der Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC. Dabei zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei den männlichen Patienten bleibt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von DTG/ABC/3TC erhalten, während es für weibliche Patienten nicht statistisch signifikant ist. Daraus ergibt sich, dass für Männer ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch DTG/ABC/3TC bei Erkrankungen des Nervensystems abgeleitet werden kann. Hingegen ist für Frauen ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt.

Hautausschlag

Für die Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC.

Psychiatrische Erkrankungen

Für die Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC. Dieser ist jedoch nur von einer geringfügigen Effektstärke, sodass ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)

Für die Studie SINGLE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche

Für therapienaive Jugendliche lagen keine Daten für einen Vergleich von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC für therapienaive Jugendliche nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene (3a und 3b)

Für vorbehandelte Erwachsene lag im Dossier keine verwertbare Evidenz vor. Der pU schließt für vorbehandelte Erwachsene die Studie SAILING ein. Aus der Studie SAILING lässt sich, bedingt durch das Studiendesign, jedoch kein relevanter, randomisierter Vergleich zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC ableiten. Ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC ist für vorbehandelte Erwachsene nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche

Für vorbehandelte Jugendliche lagen keine Daten für einen Vergleich von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC für vorbehandelte Jugendliche nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Relevante Ergebnisse lagen nur für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) vor. In der Gesamtschau verbleiben für diese Patientengruppe ausschließlich positive Effekte der Fixkombination DTG/ABC/3TC, und zwar in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Ausmaß: jeweils beträchtlich). Die Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht beeinflusst die Gesamtaussage zum Zusatznutzen dabei nicht. Es ist zu beachten, dass die positiven Effekte ausschließlich im Bereich der Nebenwirkungen auftreten. Aus den Ergebnissen zur Gesamtmortalität und AIDS-definierenden Ereignissen der CDC-Klasse C in Verbindung mit den ergänzend dargestellten Ergebnissen zu den Surrogatendpunkten virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl ergibt sich jedoch kein Hinweis darauf, dass DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC bezüglich dieser Endpunkte schlechtere Ergebnisse erzielt. Zusammenfassend ergibt sich daher für therapienaive Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC.

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nucleosid-/Nucleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
2	Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
3	ART-vorbehandelte Erwachsene		
3a	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
3b	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
4	Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren		Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir			

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

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich 4 Fragestellungen, die in der folgenden Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Therapienaive Erwachsene Nicht ART-vorbehandelte Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nucleosid- / Nucleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	Therapienaive Jugendliche Nicht ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	ART-vorbehandelte Erwachsene	
3a	ART-vorbehandelte Erwachsene , für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
3b	ART-vorbehandelte Erwachsene , für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten
4	Vorbehandelte Jugendliche ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Bei therapienaiven Patienten schließt sich der pU der Aufteilung in Erwachsene und Jugendliche, sowie der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Bei vorbehandelten Patienten fasst der pU hingegen abweichend vom G-BA die Population der Erwachsenen und Jugendlichen bis 12 Jahre zusammen und benennt eine individuelle antiretrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Darüber hinaus konkretisiert er für die Subpopulation der vorbehandelten Erwachsenen Raltegravir als zweckmäßige

Vergleichstherapie, mit einer patientenindividuell ausgewählten, effektiven antiretroviralen Hintergrundtherapie (siehe auch Abschnitt 2.8.1).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ist eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) eingegangen.

2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DTG/ABC/3TC (bis zum 30.06.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 30.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 02.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 29.09.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ING112276 (SPRING-1)	ja	ja	nein
ING114467 (SINGLE)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovir; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die Studien ING112276 (SPRING-1) und ING114467 (SINGLE), die im Folgenden SPRING-1 bzw. SINGLE genannt werden. In beiden Studien wurde

DTG/ABC/3TC direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Efavirenz [EFV] in Kombination mit Tenofovir [TDF] plus Emtricitabin [FTC] oder Abacavir [ABC] plus Lamivudin [3TC]) verglichen. Allerdings ist nur eine Teilpopulation der Studie SPRING-1 relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Zur relevanten Teilpopulation sind keine Auswertungen im Dossier enthalten. Die Charakteristika beider Studien werden detailliert im Abschnitt 2.3.1.2 dargestellt und die Verfügbarkeit der Daten näher erläutert.

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

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 beschreibt die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SPRING-1	RCT, partiell verblindet (Dosisfindungsstudie: Dolutegravir-Dosierungen doppelblind; Efavirenz offen), parallel, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	DTG 10 mg (N = 53) ^b DTG 25 mg (N = 52) ^b DTG 50 mg (N = 51) EFV 600 mg (N = 52) Jeweils in Kombination mit entweder TDF + FTC oder ABC + 3TC Davon relevante Teilpopulation ^d : DTG 50 mg in Kombination mit ABC + 3TC: n = 17 EFV 600 mg in Kombination mit ABC + 3TC: n = 16	Screeningphase: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen ^c Follow-up: 4 Wochen	34 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Russland und USA seit 07/2009 Datenschnitt Woche 48: 11/2010 Datenschnitt Woche 96: 09/2011	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 16 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; Mortalität, UE
SINGLE	RCT, doppelblind, parallel, doubledummy, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	DTG 50 mg (N = 422) EFV 600 mg (N = 422) DTG in Kombination mit ABC + 3TC, EFV in Kombination mit TDF + FTC	Screeningphase bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen Gefolgt von einer open-label-Phase bis 144 Wochen	136 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlanden, Rumänien, Spanien und USA seit 02/2011 Datenschnitt Woche 48: 05/2012 Datenschnitt Woche 96: 05/2013	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 48 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; HIV-Symptomatik, Mortalität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC (Fortsetzung)

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

b: Die Dosierung in diesem Arm entspricht nicht der deutschen Zulassung. Dieser Arm wird im weiteren Verlauf in den Tabellen nicht mehr dargestellt.

c: Nach Woche 96 konnten die Patienten aus den Dolutegravirarmen der Studie in eine open-label Behandlung mit 50 mg Dolutegravir täglich wechseln solange bis Dolutegravir kommerziell verfügbar ist oder die Entwicklung beendet wird. Für Patienten im Efavirenzarm endete die Studie nach 96 Wochen.

d: Die Teilpopulation ergibt sich auf Seite der Intervention aus der für die Fragestellung relevanten Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC und für die Vergleichsgruppe aus der Teilpopulation die EFV/ABC/3TC erhielt zur Wahrung der Strukturgleichheit.

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Studie SPRING-1

Die Studie SPRING-1 ist eine randomisierte, multizentrische Studie. In die Studie wurden therapienaive HIV-1 infizierte Erwachsene eingeschlossen. DTG wurde in 3 Studienarmen zu je 10 mg / 25 mg oder 50 mg pro Tag untersucht und mit EFV verglichen. In allen Armen wurde die Studienmedikation jeweils mit einer Sockeltherapie (auch Backbone-Therapie) bestehend aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) (TDF/FTC oder ABC/3TC) kombiniert. In der Studie wurden die Patienten nach HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ Kopien/ml oder $> 100\,000$ Kopien/ml) und nach Sockeltherapie (TDF/FTC oder ABC/3TC) stratifiziert randomisiert. Die Studiendauer betrug 96 Wochen gefolgt von einer noch laufenden offenen Phase.

Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC ist nur eine Teilpopulation. Das sind zunächst Patienten des Interventionsarms, in dem zulassungskonform mit 50 mg DTG behandelt wurde, und von denen wiederum nur die Subgruppe der Patienten, die zusätzlich ABC/3TC erhielten (N = 17). Entsprechend sind aus dem Kontrollarm nur die Patienten relevant, die EFV in Kombination mit ABC/3TC (N = 16) erhielten. Zwar wird auch die Kombination aus EFV mit TDF/FTC als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Wird jedoch eine Teilpopulation des DTG-Arms der gesamten Population des EFV-Arms (N = 52) gegenübergestellt, kann nicht mehr von einer Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme ausgegangen werden. Der pU legt nur solche Analysen vor, nicht jedoch eine Auswertung zu den o. g. Populationen. Daher können die Ergebnisse der Studie SPRING-1 nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingehen (siehe auch Abschnitt 2.8.2.3.2). Da die relevante Teilpopulation der Studie SPRING-1 mit insgesamt 33 Patienten erheblich kleiner ist als die andere relevante Studie SINGLE (insgesamt 844 Patienten) stellt dies die Durchführbarkeit der Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage. Es wird jedoch jeweils auf Endpunktebene geprüft, ob die Studie SPRING-1 das Ergebnis der Studie SINGLE potenziell infrage stellt.

Studie SINGLE

Die Studie SINGLE ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in Australien, Europa und Amerika durchgeführt. In die Studie waren therapienaive, HIV-1 infizierte Erwachsene mit einer Ausgangsviruslast von mindestens 1000 Kopien/ml eingeschlossen, die negativ für das HLA-B*5701-Allel getestet waren. In der Studie wurden die Patienten nach HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ Kopien/ml oder $> 100\,000$ Kopien/ml) und nach CD4-Zellzahl (≤ 200 Zellen/ μ l oder > 200 Zellen/ μ l) stratifiziert randomisiert. Die randomisierte Studienphase betrug 96 Wochen, gefolgt von einer noch laufenden offenen Phase. Es liegen Auswertungen nach 48 und nach 96 Wochen vor. Die Nutzenbewertung erfolgte auf Grundlage der Ergebnisse nach 96 Wochen.

Tabelle 7 charakterisiert die Interventionen der Studie SINGLE.

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
SINGLE	Dolutegravir 50 mg 1-mal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg als Fixkombination 1-mal täglich + Placebo für EFV/TDF/FTC Fixkombination 1-mal täglich	Efavirenz 600 mg Tenofovir 300 mg ^a Emtricitabin 200 mg/ (EFV/TDF/FTC) als Fixkombination 1-mal täglich + Placebo für Dolutegravir + Placebo für ABC/3TC Fixkombination 1-mal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikation: Induktoren des Enzyms CYP3A4, Inhibitoren der Enzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 sowie deren Isoenzyme und Wirkstoffe, die den Serumspiegel von Dolutegravir senken
a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 136 mg Tenofovir bzw. 245 mg Tenofovirdisoproxil 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovir; vs.: versus			

Die Patienten wurden zu einer Behandlung mit DTG in Kombination mit der Sockeltherapie ABC/3TC (N = 422) oder EFV als Fixkombination mit der Sockeltherapie TDF/FTC (N = 422) randomisiert. Somit erhielten die Patienten in den beiden Studienarmen unterschiedliche Sockeltherapien (ABC/3TC vs. TDF/FTC). Da als zweckmäßige Vergleichstherapie EFV sowohl mit ABC/3TC als auch mit TDF/FTC kombiniert werden kann, wird die Studie SINGLE trotz der unterschiedlichen Sockeltherapien für die Nutzenbewertung herangezogen. EFV wurde als fixe Wirkstoffkombination mit TDF/FTC verabreicht, wobei diese Fixkombination nur für vorbehandelte Patienten zugelassen ist [3]. Für die Bewertung stellt dies jedoch kein Problem dar, da die entsprechenden Einzelsubstanzen jeweils für therapienaive Patienten zugelassen sind [4-6].

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in der Studie SINGLE.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC

Studie	DTG/ABC/3TC	EFV/TDF/FTC
Charakteristika	N = 422	N = 422
Kategorie		
Studie SINGLE		
Alter [Jahre]: MW (SD)	37 (11)	36 (10)
Geschlecht: [w / m], %	16 / 84	15 / 85
Ethnie (%)		
Weiße	69	68
Nicht-Weiße ^a	31	32
Therapieabbrecher, n (%)	72 (17)	109 (26)
Ausgangsviruslast [Kopien/ml], n (%)		
≤ 100 000 HIV-1-RNA	280 (68)	288 (69)
> 100 000 HIV-1-RNA	134 (32)	131 (31)
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn, n (%)		
< 350/µl	220 ^b (53)	221 ^b (53)
≥ 350/µl	194 ^b (47)	198 ^b (47)
HIV-Krankheitsstatus, n (%)		
Asymptomatisch	342 (83)	350 (84)
Symptomatisch	54 (13)	52 (12)
AIDS	18 (4)	17 (4)
a: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Asiaten, Schwarzen / Patienten afrikanischer Abstammung, Ureinwohner Amerikas / Ureinwohner Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen		
b: eigene Berechnung		
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TDF: Tenofovir; vs.: versus; w: weiblich		

Hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ethnie bestanden zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren durchschnittlich zwischen 36 und 37 Jahre alt. In die Studie waren deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Der Anteil der Weißen war deutlich höher als der Anteil der Nicht-Weißen. In Bezug auf die Krankheitsschwere war der weit überwiegende Teil der Patienten asymptomatisch und nur sehr wenige Patienten litten bereits an AIDS.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SINGLE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovir; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie SINGLE wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
 - HIV-Symptomatik (HIV-Symptom Distress Module [SDM])
 - Gesundheitszustand (Euro-QoL-5D visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - schwere UE (Division of AIDS [DAIDS] Grad 3-4)
 - Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC])

- Hautausschlag (preferred term [PT])
- psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in seinem Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat. Zusätzlich zum Dossier des pU wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da dieser direkt die in der Indikation bedeutsamen AIDS-definierenden Erkrankungen abbildet.

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

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)	Virologisches Ansprechen ^a	CD4-Zellzahl ^a	HIV-Symptomatik (HIV-SDM)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (DAIDS Grad 3-4)	Erkrankungen des Nervensystems	Hautausschlag	Psychiatrische Erkrankungen	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
SINGLE	j	j	j	j	j	j	n	j	j	j	j	j	j	j	
<p>a: Das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EQ-5D: Euro-QoL-5D; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SDM: HIV-Symptom-Distress-Module; j: ja; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>															

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC

Studie	Studieebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)	Virologisches Ansprechen	CD-4-Zellzahl	HIV-Symptomatik (HIV-SDM)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (DAIDS Grad 3-4)	Erkrankungen des Nervensystems	Hautausschlag	Psychiatrische Erkrankungen	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
SINGLE	N	N	N	N	N	H ^a	H ^a	-	N	N	N	N	N	N	N

a: LOCF-Auswertung potenziell hoch verzerrt (Anteil ersetzter Werte > 10 %)

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EQ-5D: Euro-QoL-5D; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SDM: HIV-Symptom-Distress-Module; H: hoch; LOCF: last observation carried forward; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials stimmt mit der des pU überein.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von DTG/ABC/3TC mit EFV/TDF/FTC bei therapienaiven Erwachsenen mit einer HIV-1 Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In der Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen. Durch das Vorliegen einer Studie mit geringem Verzerrungspotenzial ist grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen, z. B. für einen Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC möglich, sofern nicht endpunktspezifische Gründe dagegen sprechen. Diese Einschätzung widerspricht derjenigen des pU, der Belege für einen Zusatznutzen ableitet.

Endpunktspezifisch wird der potenzielle Einfluss der fehlenden Daten aus der Studie SPRING-1 geprüft. Dazu werden die Ergebnisse der Bewertung der Monosubstanz DTG herangezogen [7]. Dort zeigte sich für den Endpunkt schwere UE DAIDS Grad 3-4 Heterogenität mit nicht gleichgerichteten Effekten für die Studien SPRING-1 und SINGLE. Daher werden Sensitivitätsanalysen gerechnet, um den möglichen Einfluss der fehlenden relevanten Teilpopulation der Studie SPRING-1 auf das Gesamtergebnis der vorliegenden Dossierbewertung abschätzen zu können (siehe dazu auch Abschnitt 2.8.2.3.2).

Tabelle 12: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	DTG/ABC/3TC		EFV/TDF/FTC		DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC		
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
SINGLE							
Mortalität							
Gesamtmortalität	414	0 (0)	419	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,20]; 0,302		
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C- Ereignisse)	414	5 (1,2) ^a	419	5 (1,2) ^a	1,01 [0,30; 3,47]; > 0,999 ^b		
<i>Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (< 50 RNA Kopien/ml)^c</i>	414	319 (77,1)	419	293 (69,9)	1,10 [1,02; 1,20]; 0,020		
	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	adjustierte Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
<i>Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl (Anzahl/μl)</i>	414 ^d	349 (158,2)	324 (205,7)	419 ^d	351 (157,5)	286 (196,0)	43,95 ^e [14,34; 73,55]; 0,004
Symptomatik							
Symptom Bother Score	391 ^d	12,9 (12,03)	-1,07 ^f (0,48)	391 ^d	12,8 (12,30)	-2,00 ^f (0,48)	0,94 [-0,40; 2,27]; 0,168
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS	411	78,21 (20,79)	6,19 ^f (0,74)	413	78,73 (22,00)	5,65 ^f (0,74)	0,54 [-1,52; 2,59]; 0,606
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Keine verwertbaren Daten							

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	DTG/ABC/3TC		EFV/TDF/FTC		DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Nebenwirkungen					
UE	414	376 (90,8)	419	394 (94,0)	
SUE	414	44 (10,6)	419	51 (12,2) ^a	0,87 [0,60; 1,28]; 0,497 ^b
Abbruch wegen UE	414	14 (3,4) ^a	419	52 (12,4)	0,27 [0,15; 0,48]; < 0,001
Schwere UE (DAIDS Grad 3-4)	414	57 (13,8)	419	83 (19,8)	0,70 [0,51; 0,95]; 0,020 ^b
Erkrankungen des Nervensystems	414	121 (29,2)	419	225 (53,7)	0,54 [0,46; 0,65]; < 0,001
Hautausschlag	414	19 (5)	419	60 (14)	0,32 [0,19; 0,53]; < 0,001 ^b
Psychiatrische Erkrankungen	414	144 (34,8)	419	178 (42,5)	0,82 [0,69; 0,97]; 0,023
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	414	109 (26,3)	419	93 (22,2)	1,12 [0,88; 1,43]; 0,362
<p>a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])) c: ausgewertet mit dem MSDF-Algorithmus d: Anzahl der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren e: Differenz adjustierter Mittelwerte (95 %-KI, p-Wert) aus Repeated Measures Mixed Model Analysis-Auswertung der ITT-Population; Der adjustierter Mittelwert ist die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl von Baseline bis Woche 96 in jedem Studienarm mit folgenden Kovariablen: Behandlung, Visite, Baseline plasma HIV-1 RNA-Wert, Baseline CD4-Zellzahl, Behandlung*Visite-Interaktion, Baseline plasma HIV-1 RNA-Wert* Visite-Interaktion und Baseline CD4-Zellzahl*Visite-Interaktion; unstrukturierte Kovarianzmatrix. f: adjustierte Änderung der MW zum Studienende. Adjustiert wurde für Baseline, Ausgangsviruslast und CD4-Zellzahl, sowie für Geschlecht, Ethnie und Alter; wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EQ-5D: European Quality of Life -5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; ITT: intention to treat; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie SINGLE traten nur wenige Ereignisse bei der Gesamtmortalität auf und die Ergebnisse unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse); Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl

Für den Endpunkt **AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)** traten nur wenige Ereignisse auf und es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das **virologische Ansprechen** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG/ABC/3TC. Es ist allerdings möglich, dass dieses Ergebnis durch den vom pU verwendeten Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.3). Infolge des Algorithmus werden Patienten auch aus anderen Gründen als dem virologischen Versagen als Nonresponder gewertet, z. B. bei Abbruch wegen UE. Aus diesem Grund wurde für das virologische Versagen eine Sensitivitätsanalyse berechnet, bei der nur Patienten betrachtet wurden, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen. Tabelle 13 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse.

Tabelle 13: Ergebnisse Morbidität (virologisches Nicht-Ansprechen, Auswertung ohne non-virologische Nonresponder) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG/ABC/3TC		EFV/TDF/FTC		DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Sensitivitätswert zum Surrogatendpunkt virologische Nonresponder					
SINGLE ^a	414	42 (10)	419	42 (10)	1,01 [0,67; 1,52]; 0,971 ^b
a: ausgewertet mit dem MSDF-Algorithmus; in der vorliegenden Analyse wurden nur Patienten gezählt, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen. b: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]) 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TDF: Tenofovir.					

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist das Ergebnis zum virologischen Ansprechen nach MSDF-Algorithmus nicht robust und wird durch Ereignisse wie z. B. Abbrüche wegen UE zugunsten von DTG/ABC/3TC verzerrt. Obwohl sich für die **CD4-Zellzahl** ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG/ABC/3TC zeigte, ist daher in der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC nicht belegt.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der aus dem virologischen Ansprechen einen Beleg für einen Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC ableitet. Die Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) sowie CD4-Zellzahl stellt der pU in Modul 4 seines Dossiers nicht dar.

HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM])

In der Studie SINGLE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC ist für die HIV-Symptomatik damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie SINGLE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Allerdings stellt der pU den Endpunkt als Lebensqualitätsendpunkt dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Studie SINGLE lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Dies entspricht in der Konsequenz der Einschätzung des pU, wobei er abweichend zur vorliegenden Nutzenbewertung Ergebnisse zum EQ-5D unter Lebensqualität fasst.

Nebenwirkungen

In Anhang A sind die in der Studie SINGLE am häufigsten aufgetretenen UE, SUE, Abbrüche wegen UE sowie schwere UE (DAIDS Grad 3-4) dargestellt.

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

In der Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC.

Auch der pU leitet einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC ab, allerdings mit der Ergebnissicherheit „Beleg“.

Schwere UE (DAIDS Grad 3-4)

Für die Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC.

Wie in Abschnitt 2.3.1.2 erläutert, wurde überprüft, ob die fehlende Datenmenge für die relevante Teilpopulation der Studie SPRING-1 Konsequenzen für die Ergebnisse auf Endpunktebene hat. Bei der Dossierbewertung der Monosubstanz DTG [7] zeigte sich für den Endpunkt schwere UE (DAIDS Grad 3-4) in der Meta-Analyse der Studien SPRING-1 und SINGLE bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), mit nicht gleichgerichteten Effekten, sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Für die vorliegende Dossierbewertung legte der pU für die Studie SPRING-1 Daten zu 17 Patienten die DTG in Kombination mit ABC/3TC erhielten und dem kompletten EFV-Arm (50 Patienten) vor. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, wie viele der beobachteten 3 Ereignisse im EFV-Arm bei der relevanten Teilpopulation (16 Patienten die EFV/ABC/3TC erhielten) auftraten. Eine Sensitivitätsanalyse mit 3 Ereignissen unter EFV/ABC/3TC zeigte keine Änderung des Ergebnisses (Meta-Analyse statistisch signifikant zugunsten von DTG/ABC/3TC). Bei einer Sensitivitätsanalyse mit 0 Ereignissen unter EFV/ABC/3TC war die Meta-Analyse heterogen mit qualitativer Interaktion.

Damit ist insgesamt ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

In der Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC.

Auch der pU leitet einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC ab, allerdings mit der Ergebnissicherheit „Beleg“.

Hautausschlag (PT)

Für die Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC.

Auch der pU leitet einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC ab, allerdings mit der Ergebnissicherheit „Beleg“. Der pU hat zudem eine abweichende Operationalisierung für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3) verwendet.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Für die Studie SINGLE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC. Allerdings zeigte sich lediglich eine geringfügige Effektstärke (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen [9]), sodass ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC nicht belegt ist.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)

Für die Studie SINGLE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Vom pU wurden entsprechende Analysen für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte vorgelegt. Subgruppenanalysen für die zusätzlich als relevant eingestuften Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) sowie zum ergänzend dargestellten Surrogatendpunkt CD4-Zellen fehlen daher und konnten aus den vorliegenden Unterlagen auch nicht nachträglich berechnet werden. Auf eine Darstellung der Subgruppenergebnisse zum virologischen Ansprechen wurde ebenfalls verzichtet, da dieser ergänzende Surrogatendpunkt nicht isoliert interpretiert werden kann.

Es wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen betrachtet:

- Alter ($< / \geq 36$ Jahre)
- Geschlecht
- Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße)
- Ausgangsviruslast ($\leq 100\,000 / > 100\,000$ HIV-1 RNA Kopien/ml)

Die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale und auch die Trennwerte waren in der Studie SINGLE a priori spezifiziert.

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab und bei denen zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorlagen. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen.

Tabelle 14: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	DTG/ABC/3TC		EFV/TDF/FTC		DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
SINGLE						
schwere UE (DAIDS Grad 3-4)						
Alter						
< 36 Jahre	202	23 (11)	215	45 (21)	0,54 [0,34; 0,87]	0,010
≥ 36 Jahre	212	34 (16)	204	38 (19)	0,86 [0,57; 1,31]	0,486
					Interaktion:	0,151 ^a
Abbruch wegen UE						
Ethnie						
Weiß	284	13 (5)	285	35 (12)	0,37 [0,20; 0,69]	0,002
Nicht-Weiß	130	1 (<1)	133	17 (13)	0,06 [0,01; 0,45]	0,006
					Interaktion:	0,088 ^a
Erkrankungen des Nervensystems						
Geschlecht						
Männer	347	94 (27)	356	202 (57)	0,48 [0,39; 0,58]	< 0,001
Frauen	67	27 (40)	63	23 (37)	1,10 [0,71; 1,71]	0,658
					Interaktion:	< 0,001 ^a
psychiatrische Erkrankungen						
Alter						
< 36 Jahre	202	76 (38)	215	87 (40)	0,93 [0,73; 1,18]	0,553
≥ 36 Jahre	212	68 (32)	204	91 (45)	0,72 [0,56; 0,92]	0,009
					Interaktion:	0,145 ^a
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Geschlecht						
männlich	347	86 (25)	356	82 (23)	1,08 [0,83; 1,40]	0,587
weiblich	67	23 (34)	63	11 (17)	1,97 [1,05; 3,69]	0,036
					0,51 [0,27; 0,95] ^b	
					Interaktion:	0,084 ^a
a: eigene Berechnung						
b: eigene Berechnung; RR: Ereignisanteil EFV/TDF/FTC vs. DTG/ABC/3TC (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens)						
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko, TDF: Tenofovir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Schwere UE (DAIDS Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (DAIDS Grad 3-4) ergab sich für die Studie SINGLE ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Für die unter 36-Jährigen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von DTG/ABC/3TC, während es für die über 36-Jährigen nicht statistisch signifikant ist.

Da der Einfluss der fehlenden Ergebnisse der Studie SPRING-1 für die relevante Teilpopulation bei diesem Endpunkt als bedeutsam eingeschätzt wurde und keine Informationen zu den Ergebnissen in den Subgruppen für die relevante Teilpopulation der Studie SPRING-1 vorliegen, ist der Einfluss der fehlenden Ergebnisse der Studie SPRING-1 für die relevante Teilpopulation für die Subgruppenanalyse nicht einzuschätzen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt werden im Folgenden nicht weiter betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.3.2.3).

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergab sich für die Studie SINGLE ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie.

Das Ergebnis zeigte sowohl für die Gruppe der Nicht-Weißen als auch für die Gruppe der Weißen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von DTG/ABC/3TC. Für beide Gruppen ist weiterhin von einem Hinweis auf einen geringeren Schaden durch DTG/ABC/3TC auszugehen. Da sich für die beiden Gruppen keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ergeben und es sich nur um einen Hinweis auf Interaktion handelt, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Bewertung und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Bei den männlichen Patienten bleibt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von DTG/ABC/3TC erhalten, während es für weibliche Patienten nicht statistisch signifikant ist. Daraus ergibt sich, dass für Männer ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch DTG/ABC/3TC abgeleitet werden kann. Hingegen ist für Frauen ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt.

Psychiatrische Erkrankungen

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Für die über 36-Jährigen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von DTG/ABC/3TC, während es für die unter 36-Jährigen nicht statistisch signifikant ist. Allerdings zeigte das Ergebnis für die über 36-Jährigen lediglich eine geringfügige Effektstärke (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen [9]), sodass ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC nicht belegt ist. Da es sich nur um einen Hinweis auf eine Effektmodifikation handelt und sich für die beiden Gruppen keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ergeben, wird das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für weibliche Patienten zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von EFV/TDF/FTC, während es für männliche Patienten nicht statistisch signifikant ist. Allerdings zeigte das Ergebnis für die weiblichen Patienten lediglich eine geringfügige Effektstärke (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen [7]) sodass ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC nicht belegt ist. Da es sich nur um einen Hinweis auf eine Effektmodifikation handelt und sich für die beiden Gruppen keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ergeben, wird das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse im Folgenden nicht weiter betrachtet.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei therapienaiven Erwachsenen auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

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

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt Hinweise auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems sowie für Hautausschlag.

Effektmodifikationen ergeben sich für das Merkmal Geschlecht.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene

Endpunktkategorie Endpunkt	DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC Ereignisanteil / MWD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0,5 % RR: 0,20 [0,01; 4,20] p = 0,302	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC- Klasse-C-Ereignisse) <i>Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen</i> <i>Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl</i>	1 % vs. 1 % RR:1,01 [0,30; 3,47] p > 0,999 ^c Ergebnis nicht robust ^d 324 vs. 286 MWD: 43,95 [14,34; 73,55] p = 0,004	Zusatznutzen nicht belegt
HIV-Symptomatik (SDM) Symptom Bother Score	-1,07 vs. -2,00 MWD: 0,94 [-0,40; 2,27] p = 0,168	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	6,19 vs. 5,65 MWD: 0,54 [-1,52; 2,59] p = 0,606	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen		
SUE	11 % vs. 12 % RR: 0,87 [0,60; 1,28]; p = 0,497 ^c	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	3 % vs. 12 % RR: 0,27 [0,15; 0,48] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
Schwere UE (DAIDS Grad 3-4)	Aufgrund des Fehlens relevanter Datenmengen nicht interpretierbar ^e	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC (Woche 96), therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC Ereignisanteil / MWD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Nervensystems	Männer 27 % vs. 57 % RR: 0,48 [0,39; 0,58] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
	Frauen 40 % vs. 37 % RR: 1,10 [0,71;1,71] p = 0,658	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Hautausschlag	5 % vs. 14 % RR: 0,32 [0,19; 0,53] p < 0,001 ^c Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
Psychiatrische Erkrankungen	35 % vs. 42 % RR: 0,82 [0,69; 0,97] p = 0,023	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o > 0,90 größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	26 % vs. 22 % RR: 1,12 [0,88; 1,43] p = 0,362	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung [8] d: siehe die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in Abschnitt 2.3.2.3 e: in der Bewertung des Monopräparats DTG zeigte sich für den Endpunkt bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien SPRING-1 und SINGLE [7]. Für die vorliegende Dossierbewertung fehlen die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie SPRING-1, deswegen kann das Ergebnis der Studie SINGLE nicht interpretiert werden. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EQ-5D: European Quality of Life -5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SDM: Symptom Distress Module; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 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 der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC bei therapienaiven Erwachsenen

Positive Effekte	Negative Effekte
Nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Hautausschlag (PT): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Nervensystems (SOC) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Männer: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir, DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; TDF: Tenofovir; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Ausmaß: jeweils beträchtlich). Die Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht beeinflusst die Gesamtaussage zum Zusatznutzen dabei nicht.

Es ist zu beachten, dass positive Effekte ausschließlich im Bereich der Nebenwirkungen auftreten. Aus den Ergebnissen zur Gesamt mortalität und AIDS-definierenden Ereignissen der CDC-Klasse C in Verbindung mit den ergänzend dargestellten Ergebnissen zu den Surrogatendpunkten virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl ergibt sich jedoch kein Hinweis darauf, dass DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC bezüglich dieser Endpunkte schlechtere Ergebnisse erzielt.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

SPRING-1

Zur Studie SPRING-1 lagen keine relevanten Daten vor. Zur Einschätzung der fehlenden Datenmenge wurde auf die Dossierbewertung der Monosubstanz DTG [7] sowie auf das Dossier zur Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC zurückgegriffen.

SINGLE

Eron J Jr, Rockstroh J, Pozniak A, Elliott J, Small C, Johnson M et al. Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment-naive HIV-infected individuals. *J Int AIDS Soc* 2012; 15(Suppl 4): 121.

ViiV Healthcare. A trial comparing GSK1349572 50mg plus abacavir/lamivudine once daily to atripla (also called the SINGLE trial): study results [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 29.05.2014 [Zugriff: 24.10.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01263015>.

ViiV Healthcare. A phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 11.11.2010 [Zugriff: 30.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020983-39/DE>.

ViiV Healthcare. A phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects [online]. In: *Pharmnet.Bund Klinische Prüfungen*. [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of dolutegravir plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects: study no ING114467; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects: study no ING114467; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

ViiV Healthcare. A randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects: result summary [online]. In: *GlaxoSmithKline Clinical Study Register*. [Zugriff: 30.10.2014]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114467#rs>.

ViiV Healthcare. A trial comparing GSK1349572 50mg plus abacavir/lamivudine once daily to atripla (also called the SINGLE trial) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05. 2014 [Zugriff: 30.10.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015>.

ViiV Healthcare. Post-Hoc Analyses ING114467 (SINGLE Study) [unveröffentlicht]. 2014.

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013; 369(19): 1807-1818.

2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DTG/ABC/3TC (bis zum 30.06.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 30.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 02.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 29.09.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für therapienaive Jugendliche liegen keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für therapienaive Jugendliche keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene

Aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich eine Aufteilung der Fragestellung zu vorbehandelten Erwachsenen in vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor (INI) die erste Therapieoption darstellt (Fragestellung 3a) und vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt (Fragestellung 3b).

Da für beide Unterfragestellungen keine Studien identifiziert wurden, die relevante randomisierte Ergebnisse liefern, wird auf eine Trennung der Beschreibung der Ergebnisse in den nachfolgenden Abschnitten verzichtet.

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DTG/ABC/3TC (bis zum 30.06.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 30.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 02.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 29.09.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Es liegt keine relevante Studie für die Fragestellung zu vorbehandelten Erwachsenen (Fragestellung 3a oder 3b) vor. Der pU schließt hingegen für vorbehandelte Erwachsene die Studie SAILING ein. Die Gründe für die Nichtberücksichtigung der Studie SAILING werden nachfolgend erläutert.

Tabelle 17 zeigt die Charakteristika der Studie SAILING.

Tabelle 17: Charakterisierung der Studie SAILING – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Hintergrundtherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SAILING	RCT, doppelblind, parallel, doubledummy, multizentrisch	antiretroviral vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten, ohne vorhergehende INI Behandlung und einer Ausgangsviruslast von > 400 Kopien/ml. Darüber hinaus mussten Resistenzen gegen mindestens 2 ART Wirkstoffklassen vorliegen.	Dolutegravir 50 mg ^b (N = 360) Raltegravir 800 mg ^b (N = 364) Jeweils zusätzlich zur optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrund-Therapie Davon relevante Teilpopulation: Dolutegravir in Kombination mit ABC + 3TC: n < 2 % der Gesamtpopulation ^c Raltegravir in Kombination mit ABC + 3TC: n < 3 % der Gesamtpopulation ^c	Screeningphase: bis zu 42 Tage Behandlungsphase: 48 Wochen ^b Follow up: 4 Wochen	156 Zentren in Australien, Europa, Nord- und Südamerika, Russland, Südafrika und Taiwan Seit 10/2010 Datenschnitt Woche 48: 02/2013	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 48 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; Mortalität, UE

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

b: Nach Woche 48 konnten die Patienten aus dem Dolutegravirarm in eine open-label-Phase wechseln.

c: Angabe aus Studienbericht zur Hintergrundtherapie mit ABC/3TC: 7 Patienten im Dolutegravir-Arm und 9 Patienten im Raltegravir-Arm (mITT Population).

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: Antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; mITT: modified intention to treat; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Bei der Studie SAILING handelt es sich um eine doppelblinde, parallele, doubledummy, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in Ländern Amerikas, Australiens, Europas sowie in Russland, Südafrika und Taiwan durchgeführt. Die randomisierte Studienphase lief über 48 Wochen, gefolgt von einer noch andauernden, offenen Phase. In die Studie wurden erwachsene HIV-1 positive, vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Die Patienten in der Studie SAILING durften nicht mit einem INI vorbehandelt sein und mussten Resistenzen gegen mindestens 2 Wirkstoffe aus 2 verschiedenen ART Wirkstoffklassen aufweisen (NRTI, nicht-NRTI, Protease-Inhibitoren, Fusionsinhibitoren oder Chemokin-Rezeptorantagonisten). In der Studie wurde DTG (N = 360) mit Raltegravir (N = 364) verglichen. Raltegravir ist, genau wie DTG, ein Wirkstoff aus der Klasse der INI. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielt jeder Patient eine individuelle Hintergrundtherapie. Die individuelle Hintergrundtherapie wurde von den Ärzten vor der Randomisierung festgelegt. Sie wurde auf Basis der bei einem Patienten bestehenden Resistenzen ausgewählt und musste aus mindestens 1 und höchstens 2 voll wirksamen antiretroviralen Substanzen bestehen. Während der Studie war ein einmaliger Austausch einer Substanz der Hintergrundtherapie aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt, aber nur innerhalb der Wirkstoffklasse.

Aufgrund der bei den in die Studie SAILING eingeschlossenen Patienten vorhandenen multiplen Resistenzen gegen antiretrovirale Wirkstoffe aus verschiedenen Wirkstoffklassen wird davon ausgegangen, dass bei den untersuchten Patienten eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellte. Daher konnte die Studie in der Nutzenbewertung der Monosubstanz DTG für Patienten, für die ein INI die erste Therapieoption darstellt, herangezogen werden [7].

Aus der Studie SAILING lässt sich, bedingt durch das Studiendesign, jedoch grundsätzlich kein relevanter, randomisierter Vergleich zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC ableiten. Dies ist wie folgt begründet:

- In der Studie wird in dem Interventionsarm nicht primär die Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC untersucht, sondern DTG plus eine individuelle Hintergrundtherapie. Das heißt, die Intervention entspricht nicht der zu untersuchenden Fragestellung.
- Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung wären allenfalls die Patienten des Interventionsarms, die DTG in Kombination mit ABC/3TC erhielten. Dies sind aber nur sehr wenige Patienten (laut Studienbericht N = 7 der insgesamt 360 Patienten im DTG-Arm).
- Demgegenüber wurden alle Patienten des Vergleichsarms (N = 364) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt (Raltegravir plus eine individuelle Hintergrundtherapie). Würden die wenigen Patienten des Interventionsarms der gesamten Population des Vergleichsarms gegenübergestellt, könnte nicht mehr von einer Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme ausgegangen werden und die Ergebnisse wären möglicherweise verzerrt.

- Eine ausschließliche Betrachtung der Patienten in beiden Studienarmen, die als Sockeltherapie ABC/3TC erhielten, zöge nach sich, dass auf der Seite des Vergleichsarms die Behandlung der betrachteten Patienten nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspräche (Raltegravir plus eine individuelle Hintergrundtherapie). Denn es ist davon auszugehen, dass diejenigen Patienten, für die die Kombination Raltegravir plus ABC/3TC die optimale individuelle Hintergrundtherapie ist, innerhalb der gesamten Fragestellung 3a (Raltegravir plus individuelle Hintergrundtherapie), nur eine kleine, nicht eindeutig abgrenzbare, Subpopulation darstellen.

Zusammenfassend liefert die Studie SAILING für die Fragestellung zur Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, keine relevanten Ergebnisse. Sie wird deswegen im Folgenden nicht weiter betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.8.2.3.2). Es wurde keine Studie vorgelegt, die vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, untersucht.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der die von ihm vorgelegte Analyse der Studie SAILING (5 vs. 361 Patienten) als nicht interpretierbar ansieht.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt (Fragestellung 3a).

Für vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, liegen keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt (Fragestellung 3a).

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für vorbehandelte Erwachsene keine relevanten Daten vorlegt hat, ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC weder für Erwachsene, für die ein INI die erste Therapieoption darstellt, noch für Erwachsene, für ein INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, belegt.

2.6 Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DTG/ABC/3TC (bis zum 30.06.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 30.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 02.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 29.09.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für vorbehandelte Jugendliche liegen keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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.

Tabelle 18 fasst die Resultate zum Ausmaß des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC zusammen.

Tabelle 18: Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
2	Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
3	ART-vorbehandelte Erwachsene		
3a	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
3b	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
4	Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren		Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir			

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive Erwachsene ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Für therapienaive Jugendliche ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Für vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, für vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung

mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, sowie für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Gesamtbewertung für Erwachsene weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU beansprucht für therapienaive Erwachsene einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und für vorbehandelte Erwachsene einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Eine Übersicht über die Vergleichstherapien des G-BA und des pU ist in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC – Festlegung des G-BA und Angaben des pU

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Angabe des pU zur Vergleichstherapie
Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	wie G-BA
Therapienaive Jugendliche	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	wie G-BA
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	
Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren		
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der G-BA benennt EFV in Kombination mit 2 NRTI (TDF/FTC oder ABC/3TC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei therapienaiven Erwachsenen und EFV in Kombination mit ABC/3TC bei therapienaiven Jugendlichen bis 12 Jahren. Der pU schließt sich bei den therapienaiven Patienten der Aufteilung in Erwachsene und Jugendliche, sowie der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Die ART-vorbehandelten Erwachsenen unterteilt der G-BA in jene, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt und andere, für die ein INI eine nachrangige Therapieoption darstellt. Für die erste Gruppe hat der G-BA Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie festgelegt, für die zweite Gruppe sowie für vorbehandelte Jugendliche ist eine individuelle antiretrovirale Therapie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.

Abweichend vom G-BA fasst der pU die Population der vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen bis 12 Jahre zusammen und benennt eine individuelle antiretrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Darüber hinaus konkretisiert er für die Subpopulation der vorbehandelten Erwachsenen Raltegravir grundsätzlich als zweckmäßige Vergleichstherapie, mit einer „patientenindividuell ausgewählten, effektiven antiretroviralen Hintergrundtherapie“.

Der pU argumentiert, dass gemäß einer epidemiologischen Studie [10] INI-basierte Therapien für 85 % der vorbehandelten Patienten eine mögliche Therapieoption darstellten und somit in der vorgelegten Zulassungsstudie SAILING die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt worden sei. Zwar sei Raltegravir fester Bestandteil der Therapie im Vergleichsarm der Studie SAILING gewesen. Wegen des bei 95 % der Patienten erreichten Empfindlichkeits-Score von mindestens 5 sei belegt, dass diesen Patienten zahlreiche Therapieoptionen offenstanden. Keinesfalls könne aus den Ein-/Ausschlusskriterien der Studienpatienten in SAILING und der Tatsache, dass in beiden Studienarmen zwingend ein INI verwendet wurde, geschlossen werden, dass dies die einzige Therapieoption für diese Patienten gewesen wäre.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist nicht nachvollziehbar. Denn der Umstand, dass INI-basierte Therapien für Patienten möglich sind, bedeutet nicht, dass zwingend eine Kombination mit einem INI für diese Patienten die erste Therapieoption darstellt. Würde zudem der Argumentation des pU gefolgt und Raltegravir wäre nicht als die erste Therapieoption der Patienten der SAILING Studie anzusehen, so wäre die Studie gerade aus diesem Grund nicht für die Nutzenbewertung geeignet: Eine individuelle antiretrovirale Therapie wie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgesehen, wäre dann in der Studie nicht untersucht worden.

Insgesamt erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auf Grundlage der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Da für Jugendliche auch nach Vorbehandlung die Therapiemöglichkeiten im Vergleich zu denen bei Erwachsenen aufgrund der Zulassung eingeschränkt sind, werden, in Analogie zu therapienaiven Patienten, Erwachsene und Jugendliche getrennt voneinander betrachtet. Darüber hinaus werden vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, getrennt von vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, betrachtet. Tabelle 20 zeigt in der Zusammenfassung die resultierenden Fragestellungen:

Tabelle 20: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien der Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Therapienaive Erwachsene Nicht ART-vorbehandelte Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	Therapienaive Jugendliche Nicht ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	ART-vorbehandelte Erwachsene	
3a	ART-vorbehandelte Erwachsene , für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
3b	ART-vorbehandelte Erwachsene , für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten
4	Vorbehandelte Jugendliche ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die 4 Fragestellungen werden in der Nutzenbewertung jeweils in separaten Abschnitten dargestellt. Die Kommentierung erfolgt im Folgenden für alle 4 Fragestellungen gemeinsam.

2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC bezüglich patientenrelevanter Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten.

In Bezug auf die einzuschließende Patientenpopulation benennt der pU HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen.

Dem wird gefolgt. Darüber hinaus besteht gemäß der Zulassung von DTG/ABC/3TC [11] die Anforderung, dass die Patienten negativ für das HLA-B*5701-Allel sein müssen.

In Bezug auf den Komparator für vorbehandelte Patienten benennt der pU pauschal eine individuelle antiretrovirale Therapie.

Wie in Abschnitt 2.8.1 beschrieben, unterscheidet der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorbehandelte Erwachsene danach, ob ein INI die erste oder eine nachrangige Therapieoption darstellt. Bei denjenigen vorbehandelten Erwachsenen, für die ein INI die erste Therapieoption darstellt, ist Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie die zweckmäßige Vergleichstherapie. Inhaltlich ergibt sich zwischen der Festlegung des G-BA und der Wahl des pU allerdings kein relevanter Unterschied, weil für Patienten, für die ein INI die erste Therapieoption darstellt, Raltegravir plus individuelle Backbone-Therapie als individuell optimierte Therapie angesehen werden kann.

Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen in die Bewertung einzuschließen. Diesem Einschlusskriterium wird prinzipiell gefolgt. Beim Vorliegen mehrerer Auswertungszeitpunkte (> 48 Wochen) wird jedoch die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten als sinnvoll erachtet. Dieses Vorgehen deckt sich auch mit den Empfehlungen der Zulassungsbehörde: Gemäß der Einschätzung der EMA reicht zwar eine Studiendauer von 48 Wochen aus, um eine Nichtunterlegenheit bezüglich des virologischen Ansprechens gegenüber einem geeigneten Komparator zu zeigen, nichtsdestotrotz empfiehlt die EMA jedoch die Erhebung von Langzeitdaten (> 2 Jahre), um die Wirksamkeit und Sicherheit auch über einen längeren Zeitraum besser beurteilen zu können [12].

2.8.2.2 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 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die einzuschließenden RCTs gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14 inklusive CONSORT-Flowchart [13]). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die jeweils untersuchte Studienpopulation anhand von demografischen Charakteristika und weiteren, den Krankheitsstatus darstellenden Charakteristika zu beschreiben. Die ausgewählten Charakteristika sind insgesamt ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Endpunkte

Der pU gibt an, die Bewertung der Einzelstudien anhand von patientenrelevanten Endpunkten durchzuführen. Er trifft diesbezüglich eine Vorauswahl und begründet die Relevanz der ausgewählten Endpunkte. Außerdem gibt er für die Mehrheit der ausgewählten Endpunkte 2 Auswertungszeitpunkte an (48 und 96 Wochen). Für die Dossierbewertung wird primär der längst mögliche Beobachtungszeitraum gewählt, sofern diese Auswertung nicht durch zu viele Studienabbrecher maßgeblich verzerrt ist.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in den Abschnitten 2.8.2.4.3 sowie 2.8.2.9.4 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da nur zu 1 relevanten Studie Ergebnisse vorliegen, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und der Auswahl der Faktoren wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 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. Der Methodik wird gefolgt.

Der pU gibt an, bei therapie-naiven Patienten Effektmodifikationen für folgende Merkmale zu prüfen:

- Alter ($</\geq$ 36 Jahre)
- Geschlecht
- Ethnie (Weiß / Nicht-Weiß)
- Ausgangsviruslast ($\leq/ >$ 100 000 Kopien/ml)

In dem Dossier des pU wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht. Die Krankheitsschwere geht über das Merkmal Ausgangsviruslast ein. Die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale und auch die Trennwerte waren in den Studien des pU a priori spezifiziert. Der pU begründet die Wahl der Trennwerte bei Alter und Ausgangsviruslast damit, dies seien die in der Indikation üblichen Subgruppenkategorien bei therapie-naiven und vorbehandelten Patienten. Die CD4-Zellzahl zu Studienbeginn als ein weiteres, in der Indikation übliches, Merkmal zur Charakterisierung der Krankheitsschwere wird vom pU nicht zur Überprüfung von Effektmodifikationen herangezogen. Darüber hinaus betrachtet der pU das Merkmal Ethnie (Weiß / Nicht-Weiß). Da sich die in der Vergangenheit gezeigten Effektmodifikationen jedoch hauptsächlich bei Patienten schwarzafrikanischen Ursprungs zeigten, wäre eine separate Betrachtung dieser Patientengruppe sinnvoll gewesen. Das Merkmal Ethnie wurde dennoch für die Dossierbewertung als relevant erachtet, da in den Studien des pU die Subgruppe der „Nicht-Weißen“ größtenteils aus Patienten schwarzafrikanischer Herkunft bestand und somit etwaige Effektmodifikationen auch bei Betrachtung der Gruppe der „Nicht-Weißen“ zu sehen sein sollten.

Der pU gibt an, Effektmodifikationen nur bei therapie-naiven Patienten zu untersuchen. Bei vorbehandelten Patienten verzichtet er auf eine Untersuchung der Effektmodifikationen, da die Fallzahl der Patienten die in den Studien des pU mit der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC behandelt wurden sehr gering sei. Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt das Vorgehen des pU ohne Relevanz, da keine Daten vorbehandelter Patienten in die Nutzenbewertung eingehen.

Zusammenfassend wird der Auswahl der Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Dossierbewertung gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

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 geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

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

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu DTG/ABC/3TC identifiziert.

2.8.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der pU schließt in seinen Studienpool 3 RCTs ein.

Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

Der Studienpool des pU für therapienaive Erwachsene umfasst die beiden RCTs SPRING-1 und SINGLE. Grundsätzlich sind beide Studien für die Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung kann allerdings nur die Studie SINGLE herangezogen werden.

Studie SPRING-1

Der pU vergleicht in Modul 4 seines Dossiers diejenigen Patienten des 50 mg DTG-Arms der Studie SPRING-1, die als Sockeltherapie ABC/3TC erhielten (N = 17) mit der gesamten Population des EFV-Arms (N = 52), also sowohl mit denjenigen die als Sockeltherapie ABC/3TC erhielten, als auch mit denjenigen denen TDF/FTC verabreicht wurde. Der pU führt als Begründung für sein Vorgehen an, alle Patienten des EFV-Arms der Studie seien gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (EFV in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC) behandelt worden.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Zwar wurden alle Patienten des EFV-Arms mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt. Dadurch, dass eine Teilpopulation (ca. ein Drittel) des DTG-Arms der gesamten Population des EFV-Arms gegenübergestellt wird, kann jedoch nicht mehr von einer Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme ausgegangen werden. Diese Auswertungen liefern daher ein potenziell verzerrtes Ergebnis. Für eine Bewertung der Ergebnisse der Studie SPRING-1 müsste die ursprüngliche Randomisierung aufrechterhalten werden. Dazu müsste jeweils die gleiche definierte Teilpopulation (Patienten des 50 mg DTG-Arms die als Sockeltherapie ABC/3TC erhielten vs. Patienten des EFV-Arms die als Sockeltherapie ABC/3TC erhielten) der beiden Therapiearme betrachtet werden. Diese Auswertungen liegen in dem Dossier des pU aber nicht vor. Somit fehlen für die vorliegende Nutzenbewertung Ergebnisse der relevanten Teilpopulation zu patientenrelevanten Endpunkten.

Das Fehlen relevanter Datenmengen führt gemäß der Methoden des Instituts zu einer Verzerrung der Ergebnisse und hat Auswirkungen auf das Fazit [9]. Konkret handelt es sich im vorliegenden Fall aber um fehlende Auswertungen zu relativ wenigen Patienten der Studie SPRING-1 (N = 17 im DTG-Arm versus N = 16 im EFV-Arm). Dem gegenüber stehen weit größere Patientenzahlen in der Studie SINGLE (N = 422 im DTG-Arm und N = 422 im EFV-Arm). Das Fehlen der Ergebnisse der Studie SPRING-1 stellt also die Durchführbarkeit der Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird jedoch jeweils auf Endpunktebene entschieden, ob es sich bei den fehlenden Auswertungen der Studie SPRING-1 um relevante Datenmengen handelt, die das Ergebnis potenziell infrage stellen. Dazu werden die Ergebnisse der Bewertung der Monosubstanz DTG herangezogen [7]. Zeigte sich dort für einen Endpunkt Heterogenität mit nicht gleichgerichteten Effekten für die Studien SPRING-1 und SINGLE, werden gegebenenfalls Sensitivitätsanalysen gerechnet, um den möglichen Einfluss der fehlenden relevanten Teilpopulation der Studie SPRING-1 auf das Gesamtergebnis der vorliegenden Dossierbewertung abschätzen zu können.

Studie SINGLE

In der Studie SINGLE wird DTG/ABC/3TC gegenüber einer Fixkombination aus EFV/TDF/FTC verglichen und sie erfüllt die Einschlusskriterien der Fragestellung. Zwar ist die Fixkombination der 3 Wirkstoffe EFV/TDF/FTC in Deutschland nicht für die Behandlung therapienaiver Patienten zugelassen [3], jedoch haben alle 3 einzeln verfügbaren Wirkstoffe EFV[6], FTC [4] und TDF [5] jeweils die erforderliche Zulassung. Für die Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Effekte der Einzelsubstanzen denen der Fixkombination entsprechen, sodass die Studie entsprechend dem Vorgehen des pU eingeschlossen wird.

Zusammenfassung

Zusammenfassend besteht der Studienpool für therapienaive Erwachsene aus den Studien SPRING-1 und SINGLE. Da für die Studie SPRING-1 Ergebnisse der relevanten Teilpopulation zu patientenrelevanten Endpunkten fehlen, erfolgt die Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC für therapienaive Erwachsene auf Grundlage der Studie SINGLE, wobei die fehlende Datenmenge aus der SPRING-1 Studie bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt wird.

Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

Keine der Studien im Studienpool des pU schloss therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren ein.

Fragestellung 3a: Vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt.

Für vorbehandelte Erwachsene schließt der pU die Studie SAILING in seinen Studienpool ein. Dabei differenziert er bei vorbehandelten Patienten selbst nicht nach denjenigen, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt und denjenigen für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt (siehe Abschnitt 2.8.1).

In der Studie SAILING wurde DTG im Vergleich zu Raltegravir jeweils in Kombination mit einer individuellen Hintergrundtherapie untersucht. Der pU vergleicht in Modul 4 diejenigen Patienten des DTG-Arms, die als individuelle Hintergrundtherapie ABC/3TC erhielten (N = 5 von insgesamt 360 Patienten im DTG-Arm) mit der gesamten Population des Raltegravir-Arms (N = 361). Er begründet sein Vorgehen damit, dass die Patienten des Raltegravir-Arms alle gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden. Dieser Vergleich erfolge laut pU aufgrund der kleinen Fallzahl „deskriptiv“ und könne „nicht im Sinne eines möglichen Behandlungseffekts interpretiert werden“, da der Stichprobenumfang im DTG-Arm der Studie gering sei. Die resultierenden Ergebnisse werden im Dossier jedoch genutzt, um die vom pU postulierte Übertragbarkeit des Zusatznutzens der Gesamtstudie SAILING auf die Population, die mit DTG/ABC/3TC behandelt wird, zu untermauern. Dabei konnte die Abweichung der Angabe in Modul 4 zu der im Studienbericht angegebenen Anzahl der Patienten, die mit DTG und ABC/3TC behandelt wurden (N = 7), nicht abschließend nachvollzogen werden. Der pU beschreibt in Abschnitt 4.4.1 neben der

erhaltenen Hintergrundtherapie fehlende Resistenzen gegen ABC/3TC als zusätzliches Kriterium, jedoch ohne weitere Angaben dazu, wie viele Patienten das betraf.

Der Einschätzung des pU, dass die vorgelegten Analysen zu den 5 vs. 361 Patienten der Studie SAILING nicht interpretiert werden können, wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.5.1). Die Argumentation der Übertragbarkeit ist hingegen nicht nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.8.2.8.2 zum Kommentar der Beschreibung des Zusatznutzens des pU).

Dem Vorgehen des pU bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit verbunden dem Verzicht auf die Aufteilung der Fragestellung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1). Es wird die oben genannte Differenzierung vorgenommen. Dabei wird die Relevanz vorgelegter Studien für die Fragestellungen der Dossierbewertung überprüft.

Aus der Studie SAILING lässt sich, bedingt durch das Studiendesign, grundsätzlich kein relevanter, randomisierter Vergleich zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC ableiten, wohingegen sie in der Nutzenbewertung der Monosubstanz DTG für Patienten, für die ein INI die erste Therapieoption darstellt, herangezogen werden konnte [7].

Die Studie SAILING wird somit für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC nicht herangezogen.

Fragestellung 3b: Vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt

Der pU stellt diese Fragestellung nicht separat dar, sondern fasst sie unter den vorbehandelten Patienten zusammen (siehe 2.8.1). Dies hat für Fragestellung 3b allerdings keine Konsequenzen, da keine der Studien im Studienpool des pU vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, einschloss.

Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Der pU stellt diese Fragestellung nicht separat dar, sondern fasst sie unter den vorbehandelten Patienten zusammen (siehe 2.8.1). Dies hat für Fragestellung 4 allerdings keine Konsequenzen, da keine der Studien im Studienpool des pU vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren einschloss.

2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse der Studie SINGLE zur Fragestellung therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) kommentiert.

2.8.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Der pU stellt das Studiendesign und die Patientencharakteristika der Studien dar, die er für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC einschließt, darunter auch für die Studie SINGLE. Die Angaben sind umfassend und nachvollziehbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2.1 pauschal, dass aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in seinen Studien die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben sei. Der pU führt jedoch keine Quellen an, anhand derer sich diese Aussage überprüfen ließe.

2.8.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird mit einer Ausnahme gefolgt:

Der pU bewertet die eingeschlossene Studie SINGLE in Abschnitt 4.3.1.2.2 als niedrig verzerrt und berichtet für alle Endpunkte, dass eine Verblindung der Endpunkterheber stattgefunden hat (Anhang 4-F). Dieser Einschätzung wird gefolgt. Die Endpunkte EQ-5D und HIV-Symptomatik (HIV-SDM) stuft der pU aufgrund des relevanten Anteils fehlender Werte und der hierdurch nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch verzerrt ein. Dieser Bewertung wird gefolgt. Darüber hinaus gibt der pU an, dass keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen kann, da für die Patienten mit fehlenden Werten keine Ergebnisse vorlagen. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. In die im Dossier vorgelegte Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.7 gehen nur Patienten ein, die zum Auswertungszeitpunkt noch beobachtet werden (Observed-Case-Analyse [OC-Analyse]), d. h. es hat keine Ersetzung fehlender Werte stattgefunden. Dies entspricht jedoch nicht der gemäß Studienbericht primär geplanten und durchgeführten Analyse, bei der eine LOCF-Ersetzung durchgeführt wurde. Es fehlt eine Begründung für die Auswahl und alleinige Darstellung der angegebenen OC-Analyse. Aus diesen Gründen kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für die Endpunkte EQ-5D und HIV-SDM nicht ausgeschlossen werden.

2.8.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.8.2.1 und 2.8.2.2 erwähnt, wurden die Endpunkte, die der pU in seinem Dossier heranzieht, bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Morbidität

- Virologisches Ansprechen: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt.

Das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung werden die beiden Messwerte zum virologischen Ansprechen und die CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe 2.8.2.9.4).

Der pU legt in Modul 4 für die Studie SINGLE Auswertungen des virologischen Ansprechens (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) nach dem Missing, Switch or Discontinuation = Failure (MSDF) Algorithmus vor. Nach diesem Algorithmus werden alle diejenigen Patienten als Responder gezählt, die beim letzten Studienbesuch eine Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen. Als Nonresponder (virologische Versager) werden alle diejenigen Patienten gezählt, die an 2 aufeinanderfolgenden Studienbesuchen eine Viruslast von ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen. Darüber hinaus gehen alle diejenigen Patienten als Nonresponder (virologische Versager) in die Auswertung ein, bei denen zu einem bestimmten Zeitfenster keine Daten zur Viruslast vorliegen. Das heißt, Patienten werden auch aus anderen Gründen als dem virologischen Versagen als Nonresponder gewertet. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat dies die Konsequenz, dass in den vom pU vorgelegten Auswertungen des virologischen Ansprechens auch alle diejenigen Patienten, die die Studie wegen eines UE abbrechen, als Nonresponder (virologische Versager) gezählt wurden. Da in der Studie SINGLE der Anteil der Abbrecher wegen UE im EFV/TDF/FTC-Arm statistisch signifikant höher war als im DTG/ABC/3TC-Arm, ist die Auswertung des Endpunkts virologisches Ansprechen möglicherweise verzerrt. Um die Robustheit des Ergebnisses zu überprüfen, werden für den Endpunkt virologisches Ansprechen zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern / Resistenzen gegenüber NRTI, nicht-NRTI oder Protease-Inhibitoren: nicht eingeschlossen

Der pU begründet den Einschluss der Endpunkte über die direkte Patientenrelevanz der Endpunkte zu Resistenzen und verweist auf den Beschluss des G-BA zu Rilpivirin. Diese Endpunkte stellen jedoch Laborparameter dar, für die der pU keine Unterlagen zum Nachweis der Validität als Surrogatendpunkte vorlegt. Ein vermindertes Therapieansprechen durch

beobachtete Resistenzen würde aber über den Endpunkt „virologische Ansprechen“ mit erfasst werden.

- HIV-Symptomatik gemessen mit dem Symptom Distress Module (SDM): eingeschlossen

Der pU legt Ergebnisse zum Symptom Distress Module (SDM, auch als HIV-Symptom-Index bezeichnet) vor. Der SDM ist ein validiertes Instrument, das die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items abbildet [14]. Entgegen dem pU, der den SDM der Endpunktkategorie Lebensqualität zuordnet, wird der SDM in der Kategorie Morbidität dargestellt.

Der pU präsentiert 2 Operationalisierungen: den Symptom Count, der die Anzahl der vorhandenen Symptome angibt und den Symptom Bother Score, der nach Beeinträchtigung des Patienten durch die jeweiligen Symptome gewichtet ist. Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen, da so die erhobene Information zur Beeinträchtigung durch die Symptomatik berücksichtigt wird. Die Beeinträchtigung durch ein spezifisches Symptom wird über eine Skala von 0 bis 4 Punkten ermittelt (das Symptom beeinträchtigt mich nicht / beeinträchtigt mich ein bisschen / beeinträchtigt mich / beeinträchtigt mich sehr). Der Symptom Bother Score kann Werte im Bereich von 0 (keine Symptome) bis 80 (maximale Belastung durch die Symptome) annehmen.

- European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D): teilweise eingeschlossen

Der EQ-5D wird vom pU als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschlossen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht aus 5 Einzeldomänen, die in einem Nutzwert zusammengefasst werden, sowie einer visuellen Analogskala (VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt. Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht herangezogen, weil der Nutzwert laut Studienprotokoll unter Verwendung des UK Time Trade-Off Wert-Sets ermittelt wurde und damit nicht auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten beruht. Die EQ-5D VAS fragt den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird deshalb der Morbidität zugeordnet.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- Schwere UE (DAIDS AE Grading Table Grad 3bis 4): eingeschlossen
- SUE: eingeschlossen
- UE die zum Studienabbruch führten: eingeschlossen

- UE von speziellem Interesse: teilweise eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 eine Reihe von Nebenwirkungen in der Kategorie „unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ dar. Dies sind: gastrointestinale Störungen, Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen, Hautausschlag, hepatobiliäre Störungen, renale Störungen, Torsade de Pointes, ZNS-Störungen, psychiatrische Störungen, Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, kardiovaskuläre Störungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Neoplasmen. Die Auswahl trifft der pU auf Basis des Nebenwirkungsprofils der Intervention und der Fachinformationen zu den Vergleichstherapien. Das Vorgehen wird für die Nutzenbewertung nicht übernommen. Stattdessen werden zum einen die in der Studie SINGLE häufiger aufgetretenen UE aufgelistet. Zum anderen werden die Ergebnisse zu spezifischen UE speziell dargestellt, sofern sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Die in die Nutzenbewertung einbezogenen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse umfassen:

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)
- Hautausschlag (PT)

In Modul 4 operationalisiert der pU Hautausschlag als Anteil der Patienten, für die mindestens ein UE des MedDRA PT „Hautausschlag“ im Rahmen der Studie bis zum Auswertungszeitpunkt gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden laut pU auch „alle anderen Arten mit dem Term ‚Hautausschlag‘ innerhalb der SOC ‚Störungen der Haut und des Unterhautgewebes‘ zusammengefasst“. Darüber hinaus finden sich keine näheren Angaben zur Zusammenstellung der PTs in Modul 4 und der pU begründet sein Vorgehen nicht. Diesen Endpunkt hatte der pU in dieser Operationalisierung für seine Studien post hoc ausgewertet. Daher finden sich keine Angaben zur konkreten Liste der PT in Modul 5. Eine Übersicht der MedDRA Terms, die aufgrund dieser Angaben zur Operationalisierung infrage kommen, konnte nicht klären, ob ein weiter gefasstes Konstrukt der Hautausschläge umfassend abgebildet wurde. Für die Nutzenbewertung wird daher der einzelne, spezifische PT „Hautausschlag“ [engl. Rash] herangezogen.

Zusätzlich berücksichtigte Endpunkte

Morbidität

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

Dieser Endpunkt bildet das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche ab [15]. Er setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi-Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in diesem

Endpunkt zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant. Auch die EMA empfiehlt ergänzend zu den in der vorliegenden Indikation etablierten Surrogatparametern (virologisches Ansprechen, CD4-Zellzahl) die Erhebung krankheits-spezifischer klinischer Ereignisse und hält dabei die CDC-Klassifizierung für geeignet [12].

- CD4-Zellzahl: ergänzend dargestellt

Der pU bezeichnet die CD4-Zellzahl in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) als validierten Surrogatendpunkt für den Immunstatus des Patienten, verzichtet jedoch auf die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, da er ihm im Vergleich zum virologischen Ansprechen nur geringe Bedeutung beimisst. Die CD4-Zellzahl ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung werden die beiden Messwerte zum Virologischen Ansprechen und die CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.8.2.9.4).

Kommentar zur Auswertungsperiode

Für therapienaive Patienten liegen in Modul 4 Auswertungen der Studie SINGLE nach 48 und nach 96 Wochen vor. Der pU berücksichtigt die verfügbare Evidenz für die längste Behandlungsdauer, gibt jedoch an, dass die vorgelegten Studienergebnisse auch schon nach 48 Wochen Behandlungsdauer als patientenrelevant anzusehen seien und in die Bewertung einfließen sollten. Für die Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse nach 96 Wochen herangezogen. Dies ist auch mit den Empfehlungen der EMA kongruent, die für therapienaive Patienten die Erhebung von Langzeitdaten (> 2 Jahre) empfiehlt, um Wirksamkeit und Schaden besser beurteilen zu können [12].

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionsterme in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.41 ff des Dossiers dar. Wo notwendig, wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC herangezogen.

2.8.2.6 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/ABC/3TC herangezogen.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU schätzt die Ergebnisse der von ihm herangezogenen Studien als von hoher Qualität ein. Alle eingeschlossenen RCT hätten ein niedriges Verzerrungspotenzial. Der pU weicht damit von seiner eigenen Einschätzung in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) ab, wo er die RCT SPRING-1 auf Studienebene als potenziell hoch verzerrt einstuft.

Für therapienaive Patienten legt der pU eine Meta-Analyse vor. Somit geht er für die Ergebnisse zum Zusatznutzen von dem höchsten Evidenzgrad aus. Er leitet Belege und Hinweise ab. Nach eigenen Angaben stellt der pU für vorbehandelte Patienten die Ergebnisse von nur 5 Patienten aus dem randomisierten DTG-Arm der SAILING-Studie den Ergebnissen des kompletten Vergleichsarms aus SAILING lediglich deskriptiv gegenüber. Wegen der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppenanalyse von SAILING könne das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von der Gesamtstudie SAILING (DTG vs. Raltegravir) auf die Population, die mit DTG/ABC/3TC behandelt werden, solle so untermauert werden.

Im Gegensatz zum Vorgehen des pU erfolgt die Dossierbewertung ausschließlich auf Grundlage der Studie SINGLE. Grundsätzlich können somit Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Die Studie SAILING wird nicht herangezogen, da sie keinen randomisierten Vergleich zu den Fragestellungen der Dossierbewertung ermöglicht (siehe Abschnitt 2.8.2.3.2). Die Aussagen des pU zur Übertragbarkeit der Gesamtstudie SAILING auf die Fragestellung zu DTG/ABC/3TC sind nicht nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.8.2.8.2).

Die Angaben des pU zur Validität der Endpunkte sind mit Ausnahme der Patientenrelevanz aller Endpunkte nachvollziehbar (das virologische Ansprechen stellt einen Surrogatendpunkt dar, siehe Abschnitt 2.8.2.9.4).

2.8.2.8.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für **therapienaive Erwachsene** in der Gesamtschau einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC ab. Er gründet diese Einschätzung auf die Analysen der Endpunkte Viruslast < 50 Kopien/ml, UE die zum Studienabbruch führten, Hautausschlag, hepatobiliäre Störungen, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Störungen.

Auf der Basis des Ergebnisses zu den Abbrüchen wegen UE leitet der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab, da die Ereignisse, die unter der Kategorie „UE, die zum Studienabbruch führen“ zusammengefasst wurden, Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads umfassten (auch SUE wurden hinzu gezählt). Da Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, schwerere Ereignisse gewesen seien, handele es sich hierbei um die Kategorie von schweren Komplikationen oder Nebenwirkungen. Aus den Angaben im Dossier kann nicht in Gänze nachvollzogen werden, welchen Schweregrad diese Ereignisse hatten. Bei denjenigen Patienten die wegen eines UE abbrachen, bei denen eine Zuordnung zu einem Schweregrad möglich war, war der Anteil derjenigen mit UE vom Grad ≤ 2 (DAIDS) jedoch fast doppelt so hoch wie der Anteil derjenigen mit UE vom Grad 3-4 (DAIDS). Allerdings lassen Mehrfachzählungen nur eine eingeschränkte Interpretation dieser Daten zu. Aufgrund der Gesamtraten lassen sich ebenfalls keine Rückschlüsse darüber ziehen, ob Patienten mit SUE oder schweren UE (DAIDS-Grad 3-4) auch die Therapie abgebrochen haben. Für die Dossierbewertung wird der Endpunkt als nicht schwerwiegend eingestuft.

Der pU diskutiert zusätzlich die Verwertbarkeit der Interaktionstests beim virologischen Ansprechen (biologische Plausibilität beim Merkmal Ethnie unter Beachtung des zeitlichen Trends nach 48 Wochen zusätzlich zu 96 Wochen; Stichprobengröße; multiples Testen), die aber bei der Darstellung weiterer Ergebnisse nicht mehr zur Anwendung kommt und daher hier nicht weiter kommentiert wird.

Für **vorbehandelte Erwachsene** leitet der pU einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC ab. Er stützt diese Einschätzung auf die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SAILING zu den Endpunkten Viruslast < 50 Kopien/ml, Resistenzen gegen Integrasehemmer, schwere UE (DAIDS-Grad 3-4), Erkrankungen des Nervensystems und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Der pU argumentiert, zwar erlaube es die geringe Fallzahl von nur N = 5 Patienten der Studie SAILING, die DTG in Kombination mit ABC/3TC erhielten, nicht, aussagefähige Effektschätzer für den Vergleich mit Raltegravir abzuleiten. Allerdings sei der vom G-BA bereits festgestellte Zusatznutzen für das Monopräparat DTG [16] auch für die Fixkombination DTG/ABC/3TC als gegeben anzusehen. Der pU geht von einer Übertragbarkeit der Evidenz aller vorbehandelten Patienten aus der Studie SAILING, auf diejenigen vorbehandelten Patienten, die DTG/ABC/3TC erhielten, aus.

Die Aussage des pU zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Monosubstanz ist gleichzusetzen mit der Aussage, dass die Wirkung der INI unabhängig von der Hintergrundtherapie und der Therapielinie sind, was offensichtlich nicht richtig ist und wofür der pU auch keine

wissenschaftlichen Belege vorlegt. Die Studie SAILING bietet keinen randomisierten Vergleich für die Fragestellung der Dossierbewertung und wird nicht herangezogen (siehe 2.8.2.3.2).

2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC eingesetzt.

2.8.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

2.8.2.9.3 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. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Virologisches Ansprechen

Der pU macht in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) Angaben zu dem Endpunkt virologisches Ansprechen. Zum Nachweis der Validität des virologischen Ansprechens beruft sich der pU auf die Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung von Rilpivirin [17], in welcher der Surrogatendpunkt Viruslast (operationalisiert als virologisches Ansprechen) als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft wurde. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Surrogatparameter „virologisches Ansprechen“ ergänzend dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) vorliegen.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekt an, dass DTG/ABC/3TC laut Fach- und Gebrauchsinformation zur Behandlung der Infektion mit dem HIV-1 bei erwachsenen Patienten und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen, angewendet wird [11].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert für DTG/ABC/3TC weniger Einschränkungen bei der Einnahme (die Einnahme ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme) sowie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU unterscheidet die GKV-Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren. Er begründet dies mit der geringen Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten.

Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde im Jahr 2013 bei 3263 Personen neu HIV diagnostiziert [18]. Einer epidemiologischen Studie entnimmt der pU, dass ca. 7,2 % der nicht vorbehandelten Patienten HLA-B*5701-positiv sind [19]. Diese Gruppe kommt für die zu bewertende Therapie nicht infrage, da Träger des HLA-B*5701-Allel ABC nicht einnehmen sollten. Laut pU kommen außerdem 5 % der Patienten aufgrund einer relevanten Primärresistenz gegenüber ABC oder 3TC nicht infrage [20]. Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist. Damit kommen laut pU 2503 therapienaive GKV-Patienten pro Jahr für die Gabe von DTG/ABC/3TC infrage.

Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Zur Ermittlung der Anzahl vorbehandelter Patienten zieht der pU die Angaben des RKI aus dem Jahr 2012 heran. Zu den geschätzten 78 000 Patienten mit HIV/AIDS [21] addiert der pU 3263 neu diagnostizierte Personen mit HIV [18] und zieht 550 an HIV Verstorbene [21] ab. Damit ergeben sich aus Sicht des pU 80 713 HIV-Infizierte. Abzüglich der nicht diagnostizierten Patienten (14 000) [21] leben somit circa 66 713 Menschen im Jahr 2013 mit einer diagnostizierten HIV-Infektion. Davon erhalten nach Angaben des RKI 75 bis 80 % eine antiretrovirale Therapie [22]. Somit sind circa 51 700 HIV-Patienten mit ART vorbehandelt.

Der pU geht davon aus, dass 7,2 % der vorbehandelten Patienten nicht für die Behandlung mit DTG/ABC/3TC infrage kommen, da diese HLA-B*5701-positiv sind. Die Zielpopulation umfasst weiterhin aufgrund der Wirkstoffkombination des zu bewertenden Arzneimittels nur Patienten, bei denen sich keine INI-Resistenz und keine Resistenz gegenüber ABC und / oder 3TC zeigen.

Der pU zieht zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit diesen Resistenzen eine Auswertung von 2 Patientendatenbanken heran: die AREVIR-Datenbank der Virologie der Universität zu Köln und die Berliner Qualitätssicherungs-Dokumentationsdatenbank. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer INI-Resistenz geht er davon aus, dass jeder Patient, der in der Vortherapie jemals einen INI verabreicht bekommen hat, resistent gegenüber der Klasse der INI ist. Die so ermittelten Anteile (5,3 % und 17,1 %) zieht der pU für die Ermittlung der Zielpopulation jedoch nicht heran, sondern legt den Anteil der Patienten, die gegen INI resistent sind, auf 10 % fest. Dieser Schätzer ergibt sich nach Aussage des pU aus den gepoolten Datenbanken und orientiert sich somit auch an der Auswertung der Kölner Datenbank. Der pU hält die Kölner Datenbank (auswertbare Datensätze: N = 1110 versus N = 959 der Berliner Qualitätssicherungs-Dokumentationsdatenbank) wegen ihrer Größe für repräsentativer.

Zur Bestimmung der Resistenz gegenüber der Kombination ABC/3TC wurden auf Basis der dokumentierten Resistenztests pro Substanz die für jeden Patienten berechneten Genotypic Sensitivity Scores herangezogen. Ein Wert von 0 wird als Resistenz angesehen. Die so ermittelten Anteile (12,5 % und 19,2 %) zieht der pU für die Ermittlung der Zielpopulation jedoch nicht heran, sondern legt den Anteil der Patienten, die gegen die Kombination ABC/3TC eingeschränkt und voll resistent sind, auf 15 % fest.

Insgesamt beziffert der pU die GKV-Zielpopulation bestehend aus therapie-naiven und vorbehandelten Patienten mit 33 809 (32 800 bis 34 800), wobei sich die Spanne aus dem Anteil der therapierten HIV-Patienten ergibt (in Höhe von 75 bis 80 %).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen zur Bestimmung der therapie-naiven Patienten stellt eine Unterschätzung dar, da der pU ausschließlich die Inzidenz heranzieht. Es ist möglich, dass auch Personen aus der Gruppe der bisher nicht behandelten Patienten (circa 15 000) sowie der noch nicht diagnostizierten Patienten (14 000), die aufgrund der Verbesserung der Testangebote mit einer ART-Initialtherapie beginnen.

Laut Dossievorlage ist jedoch als Zielpopulation die Anzahl an Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Bei der Bestimmung der vorbehandelten Patienten ist die Annahme des pU zum Anteil der Patienten mit vorliegender INI-Resistenz nicht nachvollziehbar. Die im Dossier beschriebene Vorgehensweise zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer INI-Resistenz entspricht

nicht dem Vorgehen in der vom pU zitierten Quelle [10]. In den Ausführungen von Kaiser et al. (2013) findet sich eine andere Definition zur Bestimmung der Patienten mit Resistenzen als im Dossier beschrieben [10]. Zudem unterscheiden sich die ermittelten Anteile in den Datenbanken (5,3 %; 17,1 %) bei gleich beschriebener Methode von den im Dossier A14-08 (Dolutegravir) angegebenen Anteilen (16,1 %; 28,2 %), in dem die beiden gleichen Patientendatenbanken zitiert werden [7]. Im Dossier A14-08 hat der pU den Anteil der INI-Resistenzen auf 15 % festgelegt. In dem aktuellen Dossier auf 10 %. Bei der Annahme eines Anteils von 15 % in der vorliegenden Bewertung ist die GKV-Zielpopulation um ca. 2100 Patienten kleiner. Diese Unterschiede in den Ergebnissen sind nicht nachvollziehbar.

Die Festsetzung der Anteile für die Resistenzen auf 10 % (INI-Resistenz) und 15 % (Resistenz gegen die Kombination ABC/3TC) ist insgesamt nicht nachvollziehbar, da eine Berechnung mittels der ausgewiesenen Anteile als Spanne möglich wäre und die vorhandene Unsicherheit abbilden würde.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 5.2 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 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für therapienaive erwachsene Patienten legt der G-BA EFV in Kombination mit 2 NRTI (TDF/FTC oder ABC/3TC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren legt der G-BA EFV in Kombination mit ABC/3TC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Wie bereits erwähnt stellt der pU für jugendliche Patienten aufgrund des geringen Anteils an der GKV-Zielpopulation keine getrennte Analyse dar.

Für vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, legt der G-BA Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Sockeltherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Dies soll vorgenommen werden in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere bei Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Für vorbehandelte jugendliche Patienten ab 12 Jahren und die Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, legt der G-BA eine individualisierte ART als zweckmäßige Vergleichstherapie fest in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere bei Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Der pU operationalisiert eine individualisierte ART anhand der Ermittlung der häufigsten Regime anhand von TherapyWatch-Paneldaten. Mithilfe einer Auswertung von TherapyWatch-Paneldaten von 587 Patienten hat der pU 26 Regime identifiziert und ihre Kosten angegeben.

Das Institut folgt der Operationalisierung der individualisierten ART des pU aufgrund der fraglichen Repräsentativität der Paneldatenbank nicht. Das Institut operationalisiert inhaltlich die individualisierte ART in Form von 2 NRTI plus einen dritten Partner (siehe auch Dossierbewertung A13-25 (Elvitegravir-Fixkombination) [23]). Hierzu werden beispielhaft bei den vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, die Kosten für die Kombinationen Raltegravir plus TDF/FTC oder 3TC/Zidovudin als Spanne aufgezeigt.

Für die vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, werden zur Darstellung einer Spanne beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Nevirapin plus 3TC/Zidovudin oder Maraviroc plus TDF/FTC aufgezeigt.

Bei den jugendlichen vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen von Raltegravir, ABC, 3TC oder Nevirapin plus 3TC/Zidovudin als Spanne aufgezeigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

Die Behandlungsdauer für die Einzelsubstanzen ABC und 3TC, die vom Institut zusätzlich betrachtet werden, ist kontinuierlich und beträgt 365 Tage.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

ABC wird 2-mal täglich eingenommen. 3TC wird 1-mal täglich eingenommen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von DTG/ABC/3TC sowie für TDF/FTC, EFV/TDF/FTC, ABC/3TC, Atazanavir, Darunavir, Ritonavir, Raltegravir, Lopinavir/Ritonavir, Elvitegravir/Cobicistat/FTC/TDF, Fosamprenavir, TDF, Maraviroc, FTC/Rilpivirin/TDF, 3TC/Zidovudin, Nevirapin sind plausibel und geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2014 wieder.

Für EFV ist laut Lauer-Taxe vom 15.06.2014 ein preisgünstigeres Präparat auf dem Markt. Der Apothekenverkaufspreis beträgt 679,89 € für eine Packung à 90 Tabletten, mit Rabatten von 1,80 € und 31,74 €

Für ABC beträgt der Apothekenverkaufspreis laut Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2014 485,54 € für eine Packung à 60 Tabletten, mit Rabatten von 1,80 € und 58,00 €. Für 3TC beträgt der Apothekenverkaufspreis laut Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2014 418,36 € für eine Packung à 60 Tabletten, mit Rabatten von 1,80 € und 19,35 €

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zwischen DTG/ABC/3TC und den zweckmäßigen Vergleichstherapien keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme zusätzlicher Leistungen bestehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient von DTG/ABC/3TC sowie für die TDF/FTC, EFV/TDF/FTC, ABC/3TC, Atazanavir, Darunavir, Ritonavir, Raltegravir, Lopinavir/Ritonavir, Elvitegravir/Cobicistat/FTC/TDF, Fosamprenavir, TDF, Maraviroc, FTC/Rilpivirin/TDF, 3TC/Zidovudin, Nevirapin sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für EFV betragen 2621,31 €, für ABC 5179,84 € und für 3TC 2418,00 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Im ersten Jahr nach der Markteinführung geht der pU von einem Versorgungsanteil bei DTG/ABC/3TC von 6 % der GKV-Zielpopulation aus (im zweiten Jahr von 10 % und im dritten Jahr von 18 %).

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus Sicht des Instituts können alle bisher therapienaiven sowie noch nicht diagnostizierten Patienten aufgrund der Verbesserung der Testangebote, die HLA-B*5701-negativ sind und keine entsprechenden Resistenzen aufweisen, mit einer ART-Initialtherapie beginnen, wodurch sich die GKV-Zielpopulation entsprechend erhöhen würde. Demnach kann die GKV-Zielpopulation um ca. 19 900 Patienten erweitert werden. Grundsätzlich sind die Angaben des pU eher eine Unterschätzung.

Bei der Angabe der Jahrestherapiekosten folgt das Institut der Operationalisierung der individualisierten ART des pU aufgrund der fraglichen Repräsentativität der Paneldatenbank nicht. Das Institut operationalisiert inhaltlich die individualisierte ART in Form von 2 NRTI plus einen dritten Partner (siehe auch Dossierbewertung A13-25 (Elvitegravir-Fixkombination) [23]). Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten für EFV berücksichtigen nicht die wirtschaftlichste Alternative.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.8, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von DTG/ABC/3TC und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus erscheinen umfassend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC sind für die jeweiligen Fragestellungen unterschiedlich. Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
2	Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
3	ART-vorbehandelte Erwachsene		
3a	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
3b	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
4	Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren		Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	HIV bei erwachsenen Patienten und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen	33 809 (32 800 bis 34 800) ^a	Der pU geht von 2503 ^a therapienaiven Patienten aus. Aus Sicht des Instituts können auch die bisher nicht behandelten Patienten und die noch nicht diagnostizierten Patienten (ca. 19 900) mit einer ART-Initialtherapie beginnen. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren, da der Anteil der Kinder und Jugendlichen unter den HIV-Infizierten sehr gering sei. Die Angabe des pU zu den vorbehandelten Patienten ist in ihrer Größenordnung plausibel. Es liegen keine aussagekräftigen Angaben zu den Patientenzahlen vor, bei denen eine INI-Behandlung eine nachrangige oder die erste Therapieoption ist.
davon:		2503 ^a	
therapienaive Patienten		31 306 ^a keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
vorbehandelte Patienten			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt ▪ für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt 			
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	therapienaive Erwachsene	18 504,49 ^a	Die Angaben des pU zu den Kosten für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin sowie Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin und Abacavir/Lamivudin sind plausibel. Die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten für Efavirenz berücksichtigen nicht die wirtschaftlichste Alternative. Laut neuer Berechnungen des Instituts liegen die Jahrestherapiekosten für Efavirenz bei 2621,31 € ^b .
Efavirenz + 2 NRTI (Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin)	therapienaive Erwachsene	4477,41 ^a + (9178,33 oder 8418,08) ^b	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren	18 504,49 ^a	
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren	4477,41 ^a + 8418,08 ^b	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	18 504,49 ^a	Die Angaben des pU zu den Kosten für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin sind plausibel. Bei der Angabe der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie folgt das Institut der
Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	18 556,07 ^b (Raltegravir+ Abacavir/ Lamivudin) bis 34 432,11 ^b (Raltegravir + Maraviroc + Ritonavir + Darunavir)	Operationalisierung der individualisierten ART des pU aufgrund der fraglichen Repräsentativität der Panel-Datenbank nicht. Das Institut operationalisiert inhaltlich die individualisierte ART in Form von 2 NRTI plus einem dritten Partner (siehe auch Dossierbewertung A13-25 (Elvitegravir – Fixkombination). Hierzu werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Raltegravir plus Lamivudin/Zidovudin (15 637,70 €) oder Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (19 316,33 €) als Spanne aufgezeigt.

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	18 504,49 ^a	Die Angaben des pU zu den Kosten für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin sind plausibel. Bei der Angabe der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie folgt das Institut der Operationalisierung der individualisierten ART des pU aufgrund der fraglichen Repräsentativität der Panel-Datenbank nicht. Das Institut operationalisiert inhaltlich die individualisierte ART in Form von 2 NRTI plus einem dritten Partner (siehe auch Dossierbewertung A13-25 (Elvitegravir – Fixkombination). Hierzu werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Nevirapin plus Lamivudin/Zidovudin (7051,74 € ^b) oder Maraviroc plus Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (21 495,86 € ^b) als Spanne aufgezeigt.
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten	ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	12 895,49 ^a (Abacavir/Lamivudin + Efavirenz) – 33 472,45 ^a (Maraviroc + Ritonavir + Darunavir + Emtrivtabin/Tenofoviridisoproxil)	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	18 504,49 ^a	Die Angaben des pU zu den Kosten für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin sind plausibel. Bei der Angabe der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie folgt das Institut der Operationalisierung der individualisierten ART des pU aufgrund der fraglichen Repräsentativität der Panel-Datenbank nicht. Das Institut operationalisiert inhaltlich die individualisierte ART in Form von 2 NRTI plus einem dritten Partner (siehe auch Dossierbewertung A13-25 (Elvitegravir-Fixkombination). Bei den jugendlichen vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen von Nevirapin plus Lamivudin/Zidovudin (7051,74 € ^b) und Raltegravir, Abacavir, Lamivudin (17 735,84 € ^b) als Spanne aufgezeigt.
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten	vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

a: Angaben des pU
b: Berechnung des Instituts
ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NRTI: nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion hat.

*Eine **Kontraindikation** liegt nur dann vor, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vorliegt oder bei gleichzeitiger Anwendung mit Dofetilid.*

*Was die **Dosierung bei besonderen Patientengruppen** anbelangt, wird bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A) darauf hingewiesen, dass die Wirkstoffe in Triumeq separat einzunehmen sind, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird die Anwendung von Triumeq nicht empfohlen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion def. durch eine Kreatinin-Clearance < 50 ml/min wird die Anwendung von Triumeq nicht empfohlen.*

***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen** für die Anwendung, die in der Fachinformation festgehalten sind, betreffen neben den allgemeinen, für antiretrovirale Substanzen typische, Hinweise folgende Gebiete:*

- **Überempfindlichkeitsreaktionen**

Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert, die für die beiden Wirkstoffe einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag aufweist, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden häufiger mit Abacavir beobachtet – sie sind klinisch jedoch nicht von denen unter Dolutegravir zu unterscheiden. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, muss Triumeq sofort abgesetzt werden.

*Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Daher muss vor dem Einleiten der Therapie der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden und eine Behandlung mit Triumeq bei HLA-B*5701-positiven Patienten niemals eingeleitet werden. Nach dem Absetzen einer Behandlung mit Triumeq aus Gründen einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion dürfen Triumeq oder andere Arzneimittel, die Abacavir oder Dolutegravir enthalten, nie wieder eingenommen werden.*

- **Myokardinfarkt**

Beobachtungsstudien haben einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt und der Einnahme von Abacavir gezeigt. In diesen Studien wurden hauptsächlich antiretroviral vorbehandelte Patienten untersucht. Die Daten aus klinischen Studien zeigten eine begrenzte Anzahl von Myokardinfarkten; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann auf Basis dieser Daten nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aus Kohortenstudien und randomisierten Studien einige Inkonsistenzen, so dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Abacavir und dem Risiko für einen Myokardinfarkt weder bestätigt noch widerlegt werden kann. Bis jetzt ist kein biologischer Mechanismus bekannt, der eine potentielle Risikoerhöhung erklären könnte. Wenn Triumeq verschrieben wird, sollte versucht werden, alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) zu minimieren.

- **Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C**

Triumeq enthält Lamivudin, ein Wirkstoff gegen Hepatitis B. Wenn Triumeq bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus-Koinfektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle sowohl der Leberfunktionswerte als auch der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.

- **Arzneimittelresistenz**

Da die empfohlene Dosierung von Dolutegravir für Patienten mit Integrase- Inhibitor-resistenten Viren 50 mg zweimal täglich beträgt, wird die Anwendung von Triumeq für Patienten mit Integrase-Inhibitor-Resistenz nicht empfohlen.

- **Arzneimittelwechselwirkungen**

- *Durch die empfohlene Dosisanpassung für Dolutegravir bei der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin und Tipranavir/Ritonavir, wird die Anwendung von Triumeq nicht für Patienten empfohlen, die diese*

Arzneimittel – zudem wird eine gleichzeitige Anwendung mit Etravirin nicht empfohlen, außer in Kombination mit bestimmten Proteaseinhibitoren

- *Bei gleichzeitiger Gabe von Metformin hat zudem eine engmaschige Kontrolle und eine etwaige Dosisanpassung von Metformin zu erfolgen*
- *Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen*
- *Triumeq sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln, die Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin enthalten, eingenommen werden*

6 Literatur

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]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb, Gilead. Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 30.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gilead. Emtriva 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gilead. Viread 245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 30.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Teva. Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-08 [online]. 12.05.2014 [Zugriff: 28.05.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 221). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. 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.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
10. Kaiser R, Obermeier M, Schröder C, Schlöter E, Walli R, Banik N. Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten: Ergebnisbericht vom 25.10.2013 [unveröffentlicht]. 2013.
11. ViiV Healthcare. Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 30.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 25.02.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf.
13. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; 141(10): 781-788.

14. 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.
15. 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.
16. 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 [online]. 07.08.2014 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
18. Robert Koch-Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland: Bericht zur Entwicklung im Jahr 2013 aus dem Robert Koch-Institut [online]. 30.06.2014 [Zugriff: 28.10.2014]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 26/2014). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/26_14.pdf?__blob=publicationFile.
19. Esser S, Van Lunzen J, Baudewig M, Thiele B, Mösmang M, Banik N et al. Phenotype frequency of HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Germany [Poster]. 9. Kongress für Infektions- und Tropenerkrankungen; 27.02.-01.03.2008; Innsbruck; Österreich.
20. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fätkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: The RESINA study 2001-2009. *Intervirology* 2012; 55(2): 154-159.
21. Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag [online]. 26.11.2012 [Zugriff: 28.10.2014]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 47/2012). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/47_12.pdf?__blob=publicationFile.
22. Robert Koch-Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland: Bericht zur Entwicklung im Jahr 2010 aus dem Robert Koch-Institut [online]. 31.05.2011 [Zugriff: 28.10.2014]. (Epidemiologisches Bulletin). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/21_11.pdf?__blob=publicationFile.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-25 [online]. 12.09.2013 [Zugriff: 18.09.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 24: Häufige UE (≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 414	Efavirenz N = 419
SINGLE		
Patienten mit mindestens einem UE	376 (91)	394 (94)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	257 (62)	240 (57)
Nasopharyngitis	74 (18)	66 (16)
Infektion der oberen Atemwege	50 (12)	53 (13)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	199 (48)	199 (47)
Diarrhoe (ausschl. infektiöse)	84 (20)	83 (20)
Übelkeit	65 (16)	61 (15)
Erkrankungen des Nervensystems	121 (29)	225 (54)
Schwindelgefühl	40 (10)	153 (37)
Kopfschmerz	63 (15)	63 (15)
Psychiatrische Erkrankungen	144 (35)	178 (42)
Schlaflosigkeit	69 (17)	46 (11)
abnorme Träume	31 (7)	73 (17)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	107 (26)	142 (34)
Hautausschlag	19 (5)	60 (14)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	124 (30)	111 (26)
Ermüdung	63 (15)	53 (13)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	109 (26)	93 (22)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	102 (25)	88 (21)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	60 (14)	69 (16)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40 (10)	42 (10)
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); TDF: Tenofovir; UE: unerwünschte Ereignisse, vs.: versus		

Tabelle 25: Abbrüche aufgrund von UE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 414	Efavirenz N = 419
SINGLE		
Patienten mit mindestens einem Abbruch wegen UE	14 (3)	52 (12)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (< 1)	23 (5)
abnorme Träume	1 (< 1)	5 (1)
Depression	1 (< 1)	5 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (< 1)	17 (4)
Schwindelgefühl	0	8 (2)
Kopfschmerz	0	5 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (< 1)	9 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	10 (2)
Ermüdung	0	7 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	8 (2)
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); TDF: Tenofovir; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus		

Tabelle 26: SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 414	Efavirenz N = 419
SINGLE		
Patienten mit mindestens einem SUE	44 (11)	51 (12)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (4)	18 (4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (2)	6 (1)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (< 1)	12 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (< 1)	8 (2)
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovir; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige schwere UE (DAIDS Grad 3–4) (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DTG/ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 414	Efavirenz N = 419
SOC PT		
SINGLE		
Patienten mit mindestens einem UE vom Grad 3–4 (DAIDS)	57 (14)	83 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (2)	19 (5)
Depression	5 (1)	7 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (4)	13 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (< 1)	16 (4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (2)	8 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1)	10 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (2)	5 (1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (< 1)	6 (1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (1)	3 (< 1)
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); TDF: Tenofovir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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
Niemetz, Ingo C.	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen 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.

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

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus 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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus 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 und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit 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 für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus 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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?