

IQWiG-Berichte – Nr. 751

**Doravirin/Lamivudin/
Tenofoviridisoproxilfumarat
(HIV-Infektion) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-05
Version: 1.0
Stand: 11.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxilfumarat (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.01.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-05

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Frank Goebel, Praxis für Innere Medizin, München

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Raphaela Gorris
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Lisa Junge
- Min Ripoll
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Doravirin, Lamivudin, Tenofovir, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung, NCT02403674, NCT01263015, NCT00951015

Keywords: Doravirine, Lamivudine, Tenofovir, HIV Infections, Benefit Assessment, NCT02403674, NCT01263015, NCT00951015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	10
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	12
2.3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	21
2.3.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	21
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	24
2.3.2.3 Ergebnisse.....	25
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	31
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	32
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	33
2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene	36
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	36
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	36
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	36
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	37
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	38
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	38

2.6.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	38
2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	39
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	39
2.6.3.2	Studienpool	41
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	42
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	42
2.6.5.1	Studiendesign und Population	43
2.6.5.2	Verzerrungspotenzial	43
2.6.5.3	Ergebnisse	44
2.6.5.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	44
2.6.5.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	46
2.6.5.3.3	Studienergebnisse	49
2.6.5.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	49
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	50
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)	50
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)	51
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	51
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	51
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	52
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	52
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	52
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	53
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	53
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	54
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	54
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	54
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	54
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	54

3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3, Abschnitt 3.3).....	57
3.2.1	Behandlungsdauer	57
3.2.2	Verbrauch	57
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	58
3.2.6	Versorgungsanteile	58
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	60
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	60
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	61
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
5	Literatur	64
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)	69
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF	3
Tabelle 3: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI, terapienaive Erwachsene	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI, terapienaive Erwachsene	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI ^a , terapienaive Erwachsene	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene	20
Tabelle 10: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI ^a , terapienaive Erwachsene.....	22
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI ^a , terapienaive Erwachsene	23
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI ^a , terapienaive Erwachsene.....	24
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene	26
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI ^a , terapienaive Erwachsene	29
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI	32
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI.....	33
Tabelle 17: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	37
Tabelle 18: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	60
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	61
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	61
Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021).....	69

Tabelle 22: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021).....	72
Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021).....	73
Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE).....	75
Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE).....	76
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten im SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE).....	76
Tabelle 27: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI ^a vs. EFV + 2 NRTI ^a (Studie SPRING-1).....	77
Tabelle 28: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI ^a vs. EFV + 2 NRTI ^a (Studie SPRING-1).....	78
Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen UEs, welche zum Therapieabbruch führten (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI ^a vs. EFV + 2 NRTI ^a (Studie SPRING-1).....	79

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG.....	11
Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG.....	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
ART	antiretrovirale Therapie
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials
DRV/c	Darunavir geboostert mit Cobicistat
DRV/r	Darunavir geboostert mit Ritonavir
DOR	Doravirin
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iTT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Standardisierten Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRC	Maraviroc
NRTI	nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RR	relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
TLOVR	Time to Loss of Virologic Response
UE	unerwünschtes Ereignis

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 der fixen Wirkstoffkombination Doravirin (DOR) / Lamivudin (3TC) / Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2019 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<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 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments 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 Dokuments 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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments 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 fixen Wirkstoffkombination Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxilfumarat (DOR/3TC/TDF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens DOR/3TC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), 3TC oder TDF assoziiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt sind:

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil / -alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Eine 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.

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat

Der pU folgt in beiden Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den Optionen für therapienaive Erwachsene Dolutegravir (DTG) in

Kombination mit 2 nukleosidischen / nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) (DTG + 2 NRTI) aus.

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

Ergebnisse für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt deshalb einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkompator Efavirenz (EFV) vor. Der Vergleich wird gegenüber DTG + 2 NRTI durchgeführt. Für DOR/3TC/TDF fließt eine RCT in den indirekten Vergleich ein, für DTG fließen 2 RCTs ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen.

Studie mit DOR/3TC/TDF

Bei der Studie 021 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen. Die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste zu Screening ≥ 1000 Kopien/ml betragen. Die randomisierte Behandlungsdauer betrug 96 Wochen.

In der Studie 021 wurde DOR/3TC/TDF mit EFV/Emtricitabin (FTC)/TDF verglichen. Insgesamt wurden 734 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 einer Behandlung mit DOR/3TC/TDF (N = 368) oder EFV/FTC/TDF (N = 366) randomisiert zugeteilt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das virologische Ansprechen. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studien mit Dolutegravir

Bei den Studien SINGLE und SPRING-1 handelt es sich um randomisierte Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von ≥ 1000 Kopien/ml zu Screening. Die Studie SINGLE wurde doppelblind und die Studie SPRING-1 partiell verblindet durchgeführt. Die randomisierte Behandlungsphase betrug in beiden Studien 96 Wochen. Beide Studien sind bereits aus der Dossierbewertung zu DTG bekannt.

In der Studie SINGLE wurde DTG + Abacavir (ABC)/3TC mit EFV/FTC/TDF verglichen. Insgesamt wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 844 Patientinnen und Patienten einer

Behandlung mit DTG + ABC/3TC (N = 422) oder EFV/FTC/TDF (N = 422) randomisiert zugeteilt.

Bei der Studie SPRING-1 handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie. In die vorliegende Nutzenbewertung gehen nur die Patientinnen und Patienten aus dem Studienarm ein, in dem entsprechend der Fachinformation die tägliche Dosis für Erwachsene von 50 mg DTG (N = 51) verabreicht wurde. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (N = 52) erhielten EFV. Die Studie war offen hinsichtlich der Patientenzuteilung zu DTG oder EFV, lediglich die täglich verabreichte Dosis von DTG war verblindet. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Sockeltherapie entweder aus TDF/FTC oder ABC/3TC.

Der primäre Endpunkt der beiden Studien war das virologische Ansprechen. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Die Studien sind hinsichtlich ihres Designs hinreichend ähnlich. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden eingesetzten Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den 3 Studien überwiegend ausbalanciert. Auf Basis der Angaben zur Ausgangsviruslast, Cluster-of-Differentiation-4(CD4)-Zellzahl und zum Krankheitsstatus nach CDC-Klassifikation ist davon auszugehen, dass sich die Patientenspopulationen hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung nicht maßgeblich unterscheiden.

Insgesamt ist die Eignung der Studien 021, SINGLE und SPRING-1 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage gestellt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die 3 Studien als niedrig eingestuft.

In der Studie 021 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte mit Ausnahme der CD4-Zellzahl als niedrig eingestuft.

In der Studie SINGLE wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte für alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

In der Studie SPRING-1 wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), virologisches Ansprechen und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt CD4-Zellzahl und zum Nebenwirkungsendpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität*Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität*AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl*

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) sowie für den ergänzend dargestellten Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI.

Der Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl weist in den Studien 021 und SPRING-1 ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Daher wird für diesen Endpunkt im adjustierten indirekten Vergleich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG + 2 NRTI abgeleitet.

Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DOR + 2 NRTI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben.

Nebenwirkungen*SUEs, Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkt SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Die Auswertungen des pU zu spezifischen UEs sind unvollständig, daher wird insgesamt auf die Darstellung der spezifischen UEs verzichtet. Davon unabhängig zeigt sich bei den vom pU vorgelegten Analysen zu spezifischen UEs in keinem Fall ein mehr als nur geringfügiger Effekt.

Ergebnisse für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Zu Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) legt der pU keine Daten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs DOR/3TC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Fragestellung wie folgt bewertet:

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte für DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI. Ein Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI für terapienaive HIV-1-infizierte¹ Erwachsene ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte¹ Erwachsene liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF.

¹ Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.

Tabelle 3: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / -alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Eine 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.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.</p> <p>3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Doravirin (DOR)/Lamivudin (3TC)/Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), 3TC oder TDF assoziiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt sind:

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil / -alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Eine 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.

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat

Der pU folgt in beiden Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den Optionen für therapienaive Erwachsene Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 nukleosidischen / nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) (DTG + 2 NRTI) aus.

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

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 DOR/3TC/TDF (Stand zum 17.10.2018)
- bibliografische Recherche zu DOR/3TC/TDF (letzte Suche am 17.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu DOR/3TC/TDF (letzte Suche am 17.10.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.10.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DOR (letzte Suche am 05.02.2019)
- Suche in Studienregistern zu DTG (letzte Suche am 05.02.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln identifiziert.

Der pU identifiziert 3 Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. Für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3.1.1) wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

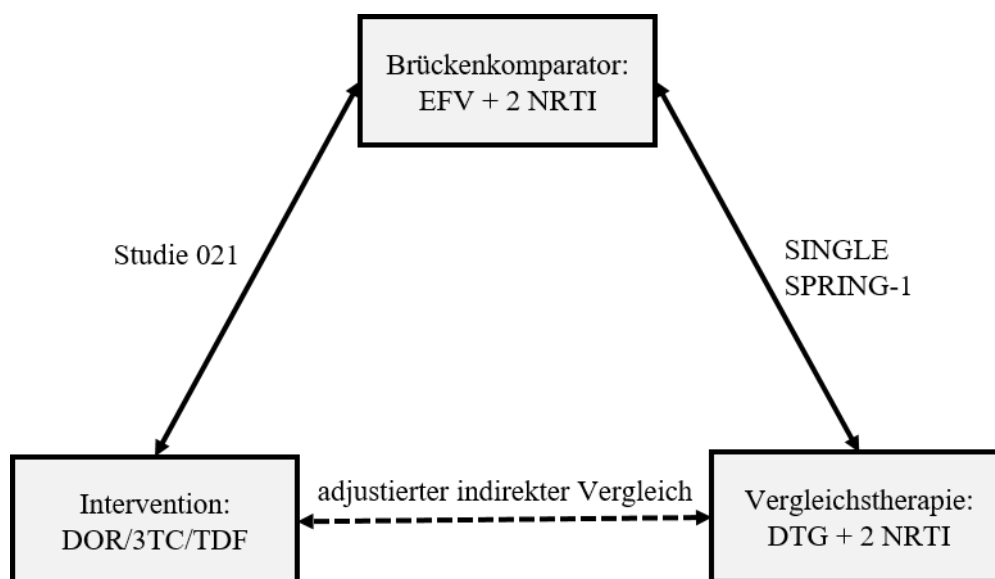
Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Efavirenz (EFV) vor. Der Vergleich wird gegenüber DTG + 2 NRTI durchgeführt. Der pU schließt eine RCT für DOR/3TC/TDF sowie 2 RCTs für DTG ein. Er begründet die Wahl des Brückenkompators damit, dass EFV, in Kombination mit 2 NRTI (EFV + 2 NRTI), in der einzigen relevanten Studie zu DOR/3TC/TDF als Vergleichsintervention eingesetzt wurde. Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU kommt daher als Brückenkompator für den indirekten Vergleich nur EFV infrage. In der nachfolgenden Tabelle 5 sind die Studien zum indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit DOR/3TC/TDF			
021	ja	ja	nein
Studien mit DTG			
ING114467 (SINGLE ^c)	nein	nein	ja
ING112276 (SPRING-1 ^c)	nein	nein	ja

a: Für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat

Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG

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

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI, therapie-naive Erwachsene

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit DOR/3TC/TDF						
021	RCT, doppelblind, parallel	antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1 infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml zu Screening	DOR/3TC/TDF (N = 368) EFV/FTC/TDF (N = 366)	Screening: ≤ 45 Tage vor Randomisierung Behandlung: 96 Wochen ^b Beobachtung: 14 Tage	143 Zentren in: Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Guatemala, Honduras, Israel, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Neuseeland, Peru, Portugal, Puerto Rico, Russland, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, USA, Vereinigtes Königreich 06/2015–27.02.2018	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: Morbidität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI, therapie-naive Erwachsene (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	
Studien mit DTG						
SINGLE	RCT, doppelblind, parallel	antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1 infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1- RNA-Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml	DTG + ABC/3TC (N = 422) EFV/FTC/TDF (N = 422)	Screening ≤ 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: 96 Wochen ^c Beobachtung: k. A.	136 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlanden, Rumänien, Spanien und USA 02/2011–12/2015	primär: Virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: Morbidität, Gesamt mortalität, UEs
SPRING-1	RCT, partiell verblindet (Dosisfindungs- studie: DTG- Dosierungen doppelblind; EFV offen), parallel	antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1 infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1- RNA-Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml und CD4 ≥ 200 Zellen/mm ³	DTG 10 mg (N = 53) ^d DTG 25 mg (N = 52) ^d DTG 50 mg (N = 51) EFV 600 mg (N = 52) jeweils in Kombination mit entweder FTC/TDF oder ABC/3TC	Screening: ≤ 35 Tage vor Randomisierung Behandlung: 96 Wochen ^e Beobachtung: 4 Wochen	34 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Russland und USA 07/2009–12/2016	primär: Virologisches Ansprechen zu Woche 16 sekundär: Morbidität, Gesamt mortalität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI, therapie-naive Erwachsene (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: Nach der doppelblinden Behandlungsphase bestand für Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung des Arztes von der Behandlung profitierten, die Möglichkeit, an einer offenen Extensionsphase DOR 100 mg + 2 NRTI (Studie 018: TDF oder TAF oder ABC jeweils in Kombination mit FTC oder 3TC, entweder in fixer oder freier Kombination; Studie 021: DOR/3TC/TDF) für bis zu 192 Wochen (Studie 018) beziehungsweise bis zu 96 Wochen (Studie 021) teilzunehmen.

c: Nach Woche 96 konnten die Patientinnen und Patienten bis zu 48 Wochen mit DTG weiterbehandelt werden.

d: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

e: Nach der doppelblinden Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten aus den DTG-Armen der Studie in eine offene Behandlung mit 50 mg DTG pro Tag wechseln, solange bis DTG kommerziell verfügbar wurde oder die Entwicklung beendet war. Für Patientinnen und Patienten im EFV-Arm endete die Studie nach 96 Wochen.

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; N: Anzahl randomisierter Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI, therapienaive Erwachsene

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator	Vor- und Begleitbehandlung
Studien mit DOR/3TC/TDF			
021	DOR 100 mg/ 3TC 300 mg/ TDF 300 mg + Placebo für EFV/FTC/TDF jeweils 1-mal/Tag oral	EFV 600 mg/ FTC 200 mg/ TDF 300 mg + Placebo für DOR/3TC/TDF jeweils 1-mal/Tag oral	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach der HIV-Diagnose: antiretrovirale Therapien für eine andere Virusinfektion als HIV-1 mit Medikamenten, die auch eine anti-HIV-Wirkung haben (z. B. Adefovir, TDF, 3TC, FTC oder Entecavir) ▪ Immunmodulatoren oder systemische Immunsuppressiva ≤ 1 Monat vor der ersten Gabe der Studienmedikation oder ein erwartbarer Beginn dieser Therapien während der Studie ▪ während der Studie: moderate oder starke CYP3A4-Induktoren oder Substanzen, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden ▪ weitere antiretrovirale Therapie während der Studie
Studien mit DTG			
SINGLE	DTG 50 mg + ABC 600 mg/ 3TC 300 mg + Placebo für EFV/FTC/TDF jeweils 1-mal/Tag oral	EFV 600 mg/ FTC 200 mg/ TDF 300 mg/ + Placebo für DTG + Placebo für ABC/3TC jeweils 1-mal/Tag oral	Nicht erlaubte Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HIV-1-Immuntherapievakzine ≤ 90 Tage vor Screening ▪ Immunmodulatoren, Radiotherapie, Chemotherapie ≤ 28 Tage vor Screening Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere antiretrovirale Therapien ▪ CYP3A4-Induktoren, Inhibitoren von CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 sowie deren Isoenzyme und Wirkstoffe, die den Serumspiegel von DTG senken
SPRING-1	DTG 50 mg + FTC 200 mg/ TDF 300 mg oder ABC 600 mg/ 3TC 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral	EFV 600 mg + FTC 200 mg/ TDF 300 mg oder ABC 600 mg/ 3TC 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral	Nicht erlaubte Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HIV-1-Immuntherapievakzine ≤ 90 Tage vor dem Screening ▪ Immunmodulatoren, Radiotherapie, Chemotherapie ≤ 28 Tage vor Screening Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere antiretrovirale Therapie ▪ Arzneistoffe mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut, Midazolam, Cisaprid)
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; CYP: Cytochrom P450; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus			

Studiendesign

Studie mit DOR/3TC/TDF

Bei der Studie 021 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie an therapie-naiven HIV-1-infizierten Erwachsenen. Die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste zu Screening ≥ 1000 Kopien/ml betragen. Die randomisierte Behandlungsdauer betrug 96 Wochen.

In der Studie 021 wurde DOR/3TC/TDF mit EFV/Emtricitabin (FTC)/TDF verglichen. Insgesamt wurden 734 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 einer Behandlung mit DOR/3TC/TDF (N = 368) oder EFV/FTC/TDF (N = 366) randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte nach der HIV-1-RNA-Viruslast ($\leq 100\,000$ Kopien/ml, $> 100\,000$ Kopien/ml) zum Zeitpunkt des Screenings sowie nach Hepatitis B- und / oder Hepatitis C-Koinfektion (ja, nein) zum Zeitpunkt des Screenings.

Die Dosierung der Studienmedikation erfolgte entsprechend den jeweiligen Fachinformationen [3,4]. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zur Studienmedikation 1-mal täglich Placebo.

Gemäß Fachinformation soll DOR/3TC/TDF nur angewendet werden, sofern keine Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, 3TC oder TDF vorliegen [3]. In die Studie 021 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Sensitivität gegenüber allen eingesetzten Substanzen eingeschlossen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das virologische Ansprechen zu Woche 48 mit einem Trennwert von 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse zu den Auswertungszeitpunkten 48 Wochen und 96 Wochen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen.

Studien mit Dolutegravir

Bei den Studien SINGLE und SPRING-1 handelt es sich um randomisierte Parallelgruppenstudien an therapie-naiven HIV-1-infizierten Erwachsenen mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von ≥ 1000 Kopien/ml zu Screening. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten durften zu Screening keinerlei Primärresistenzen aufweisen. Die Studie SINGLE wurde doppelblind und die Studie SPRING-1 partiell verblindet durchgeführt. Die randomisierte Behandlungsphase betrug in beiden Studien 96 Wochen. Beide Studien sind bereits aus der Dossierbewertung zu DTG [5] bekannt.

In der Studie SINGLE wurde DTG + Abacavir (ABC)/3TC mit EFV/FTC/TDF verglichen. Insgesamt wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 844 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit DTG + ABC/3TC (N = 422) oder EFV/FTC/TDF (N = 422) randomisiert zugeteilt.

In der Studie SPRING-1 wurde DTG in 3 Studienarmen zu jeweils 10 mg, 25 mg oder 50 mg 1-mal täglich verabreicht. In die vorliegende Nutzenbewertung gehen nur die Patientinnen und Patienten aus dem Studienarm ein, in dem entsprechend der Fachinformation [6] die tägliche Dosis für Erwachsene von 50 mg DTG (N = 51) verabreicht wurde. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (N = 52) erhielten EFV. Die Studie war offen hinsichtlich der Patientenzuteilung zu DTG oder EFV, lediglich die täglich verabreichte Dosis von DTG war verblindet. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Sockeltherapie entweder aus TDF/FTC oder ABC/3TC.

Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach der HIV-1-RNA-Viruslast ($\leq 100\,000$ Kopien/ml, $> 100\,000$ Kopien/ml) zum Zeitpunkt des Screenings. In der Studie SINGLE wurde zudem nach Cluster-of-Differentiation-4(CD4)-Zellzahl (≤ 200 Zellen/ μ l, > 200 Zellen/ μ l) und in der Studie SPRING-1 nach Sockeltherapie (FTC/TDF, ABC/3TC) stratifiziert randomisiert.

Die Dosierung erfolgte in der Studie SINGLE sowie in den relevanten Behandlungsarmen der Studie SPRING-1 entsprechend den jeweiligen Fachinformationen [6-10]. Die Patientinnen und Patienten der Studie SINGLE erhielten zusätzlich zur Studienmedikation Placebo, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.

Der primäre Endpunkt der beiden Studien war das virologische Ansprechen mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 16 (SPRING-1) bzw. Woche 48 (SINGLE).

Für beide Studien liegen Ergebnisse zu den Auswertungszeitpunkten 48 Wochen und 96 Wochen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen.

Studienpopulation

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

Studie Gruppe	N ^b	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie n (%)		Therapie- abbruch zu Woche 96 n (%)
				weiß	nicht-weiß	
Studien mit DOR/3TC/TDF						
021						
DOR/3TC/TDF	368	34 (11)	16 / 84	177 (48,6)	187 (51,4)	68 (18,5) ^c
EFV + 2 NRTI	366	33 (10)	15 / 85	170 (46,7)	194 (53,3)	88 (24,0) ^c
Studien mit DTG						
SINGLE						
DTG + 2 NRTI	422	37 (11)	16 / 84	284 (68,6)	130 (31,4) ^d	72 (17,4)
EFV + 2 NRTI	422	36 (10)	15 / 85	285 (68,0)	133 (31,7) ^d	109 (26,0)
SPRING-1						
DTG + 2 NRTI	51	37 (9)	12 / 88	38 (74,5)	13 (25,5)	5 (9,8)
EFV + 2 NRTI	52	41 (11)	12 / 88	43 (86,0)	7 (14,0)	10 (19,2)
<p>a: Für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7</p> <p>b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten, die keine Behandlung bekamen wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>c: unklar, ob es sich um Therapie- oder Studienabbruch handelt</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; w: weiblich; vs.: versus</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

Studie Gruppe	N ^b	HIV-Krankheitsstatus [CDC-Kategorie]			Ausgangsviruslast [HIV-1-RNA Kopien/ml]		CD4 Zellzahl/µl zu Baseline [Zellen/µl]	
		n (%)			n (%)		n (%)	
		Asymptomatisch	Symptomatisch	AIDS	≤ 100 000	> 100 000	≤ 200	> 200
Studien mit DOR/3TC/TDF								
021								
DOR/3TC/TDF	368	k. A.	k. A.	7 (1,9)	275 (75,5) ^c	89 (24,5) ^c	44 (12,1)	320 (87,9)
EFV + 2 NRTI	366	k. A.	k. A.	9 (2,5)	274 (75,3) ^c	90 (24,7) ^c	46 (12,6)	318 (87,4)
Studien mit DTG								
SINGLE								
DTG + 2 NRTI	422	342 (83)	54 (13)	18 (4)	280 (68)	134 (32)	57 (13,8) ^d	357 (86,2) ^d
EFV + 2 NRTI	422	350 (84)	52 (12)	17 (4)	288 (69)	131 (31)	62 (14,8) ^d	357 (85,2) ^d
SPRING-1								
DTG + 2 NRTI	51	41 (80)	10 (20)	0 (0)	39 (76,5)	12 (23,5)	22 (43,1)	29 (56,9)
EFV + 2 NRTI	52	45 (90)	4 (8)	1 (2)	39 (78,0)	11 (22,0)	26 (52,0)	24 (48,0)
<p>a: Für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7</p> <p>b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten, die keine Behandlung bekamen wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>c: HIV-1-RNA Wert zum Screening (Stratifizierungsfaktor)</p> <p>d: Eigene Berechnung basierend auf Angaben für 414 vs. 419 Patientinnen und Patienten im Dolutegravir- beziehungsweise im Efavirenz-Arm.</p> <p>3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus</p>								

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den 3 Studien überwiegend ausbalanciert.

Es wurden in allen 3 Studien deutlich überwiegend Männer eingeschlossen und die Patientinnen und Patienten waren im Mittel über alle Behandlungsarme zwischen 33 und 41 Jahre alt. In der Studie 021 war der Anteil Weißer und Nichtweißer ausgewogen, in den Studien SINGLE und SPRING-1 war der Anteil der Weißen deutlich höher als der Anteil der Nichtweißen. Das Merkmal Ethnie ist in der vorliegenden Indikation ein relevanter Effektmodifikator. Allerdings wurden potenzielle Effektmodifikationen durch das Merkmal Ethnie in den Studien SINGLE und SPRING-1 bereits in der Dossierbewertung von Dolutegravir (A14-08) untersucht [5]. Dabei zeigte sich keine für das Ergebnis relevante Effektmodifikation. Die Viruslast lag bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn überwiegend bei $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml und die CD4-Zellzahl > 200 Zellen/ μ l. Für die Studie SPRING-1 liegen allerdings nur Angaben zum Trennwert 300 Zellen/ μ l vor. Hinsichtlich des HIV-Krankheitsstatus nach der Centers of Disease Control and Prevention (CDC)-Klassifikation liegen für die Studie 021 keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten in den Kategorien asymptomatisch bzw. symptomatisch vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Kategorie erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS) liegt aber in allen 3 Studien bei $\leq 4\%$.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch lag in den Einzelstudien zwischen etwa 10 % (DTG-Arm der Studie SPRING-1) und 26 % (EFV-Arm der Studie SINGLE).

2.3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der 3 Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden eingesetzten Sockeltherapien aus 2 NRTI (Studie 021 [EFV-Arm], SINGLE: FTC/TDF; SPRING-1: FTC/TDF oder ABC/3TC; Studie 021 [DOR-Arm]: 3TC/TDF) auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.

Es bestehen Unterschiede in geografischen Regionen, in denen die Studien durchgeführt wurden. Auf Basis der Angaben zur Ausgangsviruslast, CD4-Zellzahl und dem Krankheitsstatus nach CDC-Klassifikation ist davon auszugehen, dass sich die Patientenpopulationen der 3 Studien hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung nicht maßgeblich unterscheiden. Somit ist die Eignung der Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage gestellt.

2.3.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Studie mit DOR							
021	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit DTG							
SINGLE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SPRING-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: Für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7							
DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die 3 Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich gegebenenfalls durch das offene Studiendesign der Studie SPRING-1 ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunkt-spezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)

- Abbruch wegen UEs
- spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2).

Die Auswertung des pU zu spezifischen UEs sind unvollständig (zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher insgesamt auf die Darstellung spezifischer UEs verzichtet. Davon unabhängig zeigt sich bei den vom pU vorgelegten Analysen zu spezifischen UEs in keinem Fall ein mehr als nur geringfügiger Effekt.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Virologisches Ansprechen ^b	CD4-Zellzahl ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	spezifische UEs
Studien mit DOR								
021	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja
Studien mit DTG								
SINGLE	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja
SPRING-1	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja
<p>a: für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7</p> <p>b: Das virologische Ansprechen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus bzw. in Studie SPRING-1 gemäß TLOVR) sowie die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.</p> <p>c: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>								

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI^a, therapie-naive Erwachsene

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Virologisches Ansprechen ^b	CD4-Zellzahl ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	spezifische UEs
Studie mit DOR								
021	N	N	N	H ^c	– ^d	N	N	– ^e
Studien mit DTG								
SINGLE	N	N	N	N	– ^d	N	N	– ^e
SPRING-1	N	N	N	H ^f	– ^d	N	H ^g	– ^e
<p>a: für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7</p> <p>b: Das virologische Ansprechen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus bzw. in Studie SPRING-1 gemäß TLOVR) sowie die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.</p> <p>c: ITT-Prinzip verletzt: Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten > 10 % (Differenz zwischen den Behandlungsarmen > 7 %)</p> <p>d: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e: Auswertungen zu spezifischen UEs unvollständig, siehe Abschnitt 2.6.5.3.2</p> <p>f: ITT-Prinzip verletzt: Anteil fehlender Werte in den Behandlungsarmen 10 % bzw. 22 %</p> <p>g: subjektiv berichteter Endpunkt in offener Studie</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>								

In der Studie 021 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte mit Ausnahme der CD4-Zellzahl als niedrig eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur CD4-Zellzahl ergibt sich aus der Verletzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips durch einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten, der nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde (> 10 %, Differenz zwischen den Behandlungsarmen

> 7 %). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle von ihm als relevant eingestuften Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

In der Studie SINGLE wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte in Übereinstimmung mit dem pU für alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

In der Studie SPRING-1 wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), virologisches Ansprechen und SUEs das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt CD4-Zellzahl wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips durch einen hohen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte in den Behandlungsarmen von 10 % bzw. 22 % als hoch eingestuft [5]. Für den Nebenwirkungsendpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial ist in der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung begründet. Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der für den Endpunkt CD4-Zellzahl ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von DOR/3TC/TDF mit DTG + 2 NRTI bei HIV-1-infizierten Erwachsenen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen zu häufigen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientin n und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	0 (0)	364	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,15]; 0,298
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	0 (0)	419	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,20] k. A
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,53] k. A
Gesamt ^c					0,67 [0,11; 3,99]; 0,655
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					
0,30 [0,01; 10,18]; 0,504					
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	0 (0)	364	2 (0,6)	0,20 [0,01; 4,15] ^e ; 0,170 ^f
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	5 (1,2)	419	5 (1,2)	1,01 [0,30; 3,47] ^e k. A
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56] ^e k. A
Gesamt ^g					1,19 [0,38; 3,68]; 0,763
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^h:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					
0,17 [0,01; 4,28]; 0,280					
Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) ⁱ					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	282 (77,5)	364	268 (73,6)	1,05 [0,97; 1,14]; 0,228
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	319 (77,1)	419	293 (69,9)	1,10 [1,02; 1,20] k. A
SPRING-1	51	45 (88,2)	50	36 (72,0)	1,23 [1,003; 1,50] k. A
Gesamt ^c					1,12 [1,03; 1,20]; 0,005
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					
0,94 [0,84; 1,06]; 0,308					

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTIa, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	321 (88,2)	364	339 (93,1)	–
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	376 (90,8)	419	394 (94,0)	–
SPRING-1	51	46 (90,2)	50	46 (92,0)	–
SUEs					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	21 (5,8)	364	30 (8,2)	0,70 [0,41; 1,20]; 0,194
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	44 (10,6)	419	50 ^j (11,9)	0,89 [0,61; 1,30] k. A
SPRING-1	51	7 (13,7)	50	7 (14,0)	0,98 [0,37; 2,59] k. A
Gesamt ^c					0,90 [0,63; 1,29]; 0,569
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					
					0,78 [0,41; 1,48]; 0,441
Abbruch wegen UEs					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	11 (3,0)	364	27 (7,4)	0,41 [0,21; 0,81]; 0,010
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	14 (3,4)	419	52 (12,4)	0,27 [0,15; 0,48] k. A
SPRING-1	51	2 (3,9)	50	5 (10,0)	0,39 [0,08; 1,93] k. A
Gesamt ^c					0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					
					1,44 [0,60; 3,44]; 0,414

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTIa, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

<p>a: Für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7 b: soweit nicht anders angegeben: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) c: Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel) d: indirekter Vergleich nach Bucher [11] e: eigene Berechnung, asymptotisch f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) g: eigene Berechnung, Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel) h: eigene Berechnung, indirekter Vergleich nach Bucher [11] i: Auswertung gemäß Snapshot-Algorithmus (Studien 021, SINGLE) bzw. TLOVR (Studie SPRING-1) j: Angabe aus Modul 4 A; es besteht eine Diskrepanz zu Angaben in der Dossierbewertung A14-08 Dolutegravir [5], siehe Anhang A häufige UE Tabellen. Diese hat allerdings keine Auswirkung auf das Gesamtergebnis.</p> <p>3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI^a, therapie-naive Erwachsene

Endpunkt-kategorie	DOR/3TC/TDF bzw. DTG + 2 NRTI			EFV+ 2 NRTI			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Morbidity							
Ergänzend dargestellt: Surrogatendpunkt CD4 Zellzahl (Anzahl/ μ l)							
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI							
021	337	435,9 (k. A.)	237,7 [214,9; 260,6] ^c	311	413,5 (k. A.)	223,0 [198,4; 247,6] ^c	14,7 [-18,7; 48,2]; k. A.
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI							
SINGLE	414	349 (158,2)	324 (205,7) ^d	419	351 (157,5)	286 (196,0) ^d	43,95 [14,34; 73,55] ^e k. A.
SPRING-1	51	327 (122,3)	338 (162,6) ^d	50	328 (106,5)	321 (218,9) ^d	17,0 [-65,5; 99,5] k. A.
Gesamt ^f							40,79 [12,98; 68,61]; 0,004
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^g:							
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI _h							
a: Für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7							
b: Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
c: 95 %-KI							
d: Werte zu Studienende							
e: Differenz adjustierter Mittelwerte [95 %-KI] aus MMRM Modell							
f: Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird (entspricht bei vorliegender homogener Datenlage ($I^2 = 0$) i. W. einem Modell mit festem Effekt [inverse Varianz])							
g: indirekter Vergleich nach Bucher [11]; für die Studie 021 wurden die Standardfehler der Änderungen zum Studienende aus den jeweiligen Konfidenzintervallen berechnet							
h: Keine Darstellung des Effektschätzers, da im adjustierten indirekten Vergleich für DOR/3TC/TDF nur eine Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1 zu indirekten Vergleichen)							
3TC: Lamivudin; CD4: Cluster of differentiation 4; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus							

Auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1).

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu Woche 96. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der zwar neben den Ergebnissen zu Woche 96 auch die zu Woche 48 darstellt, zur Bewertung des Zusatznutzens aber ebenfalls die 96-Wochen-Daten heranzieht.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

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

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) sowie für den ergänzend dargestellten Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI.

Der Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl weist in den Studien 021 und SPRING-1 ein hohes Verzerrungspotenzial auf (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Daher wird für diesen Endpunkt im adjustierten indirekten Vergleich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG + 2 NRTI abgeleitet (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1 zu indirekten Vergleichen).

Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DOR + 2 NRTI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI. Daraus ergibt sich kein höherer oder geringerer Schaden von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG + 2 NRTI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, HIV-1-RNA-Ausgangsviruslast und Ethnie relevant. Die vom pU dargestellten Subgruppenanalysen auf Basis des indirekten Vergleichs sind jedoch unvollständig. Daher wird in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs auf die Darstellung von Subgruppen-ergebnissen verzichtet. Zur detaillierten Beschreibung siehe Abschnitt 2.6.5.3.4.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

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

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI

Endpunktkategorie Endpunkt	DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 % vs. 0–2,0 % RR: 0,30 [0,01; 10,18]; p = 0,504	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	0 % vs. 1,2–2,0 % RR: 0,17 [0,01; 4,28]; p = 0,280	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ergänzend dargestellt:		
virologisches Ansprechen	77,5 % vs. 77,1–88,2 % RR: 0,94 [0,84; 1,06]; p = 0,308	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
CD4-Zellzahl / µl	- ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt wurde nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	5,8 % vs. 10,6–13,7 % RR: 0,78 [0,41; 1,48]; p = 0,441	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	3,0 % vs. 3,4–3,9 % RR: 1,44 [0,60; 3,44]; p = 0,414	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Da für den Vergleich von DOR/3TC/TDF mit dem Brückenkomparator für DOR/3TC/TDF nur eine Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt, ist aus dem indirekten Vergleich aufgrund der hohen Unsicherheit kein Zusatznutzen ableitbar.</p> <p>3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; 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 von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI

Positive Effekte	Negative Effekte
-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkte dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte für DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive HIV-1-infizierte² Erwachsene kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF im Vergleich mit DTG + 2 NRTI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für HIV-1-infizierte therapienaive Erwachsene einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

021

Merck Sharp & Dohme. Active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of MK-1439A once-daily versus ATRIPLA once-daily in treatment-naïve HIV-1 infected subjects: study MK-1439A-021; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. A phase III multicenter, double-blind, randomized, active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of MK-1439A once-daily versus ATRIPLA once-daily in treatment-naïve HIV-1 infected subjects: study MK-1439A-021; study protocol amendment 04 [unveröffentlicht]. 2016.

Merck Sharp & Dohme. Comparison of MK-1439A and ATRIPLA in treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected participants (MK-1439A-021): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.01.2019 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02403674>.

Merck Sharp & Dohme. Comparison of MK-1439A and ATRIPLA in treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected participants (MK-1439A-021): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.01.2019 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02403674>.

² Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.

Merck Sharp & Dohme. A phase III multicenter, double-blind, randomized, active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of MK-1439A once-daily versus ATRIPLA once-daily in treatment-naïve HIV-1 infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003382-17.

Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O et al. Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve adults with human immunodeficiency virus-1 infection: week 48 results of the DRIVE-AHEAD trial. *Clin Infect Dis* 2019; 68(4): 535-544.

SINGLE

ViiV Healthcare. A trial comparing GSK1349572 50mg plus abacavir/lamivudine once daily to Atripla (also called The SINGLE Trial): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/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 naïve adult subjects: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.08.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020983-39/results>.

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. 04.04.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01263015>.

ViiV Healthcare, GlaxoSmithKline. Protocol for: "Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807-18" [online]. 23.07.2013 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoal215541/suppl_file/nejmoa1215541_protocol.pdf.

ViiV Healthcare UK. 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 naïve adult subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39.

Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naïve patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70(5): 515-519.

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.

SPRING-1

Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013; 27(11): 1771-1778.

Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(2): 111-118.

ViiV Healthcare. A dose ranging trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 infected, therapy naïve subjects (ING112276): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.01.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951015>.

ViiV Healthcare. A phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 30.12.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010269-21/results>.

ViiV Healthcare. A dose ranging trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 infected, therapy naïve subjects (ING112276): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.01.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00951015>.

ViiV Healthcare UK. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21.

2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DOR/3TC/TDF (Stand zum 17.10.2018)
- bibliografische Recherche zu DOR/3TC/TDF (letzte Suche am 17.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu DOR/3TC/TDF (letzte Suche am 17.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DOR (letzte Suche am 05.02.2019)

Der pU hat in seinem Dossier keine relevante Studie zur Fragestellung 2 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen legt der pU keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen³ keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für Fragestellung 2 keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

³ Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil / -alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Eine 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.	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 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.

Der pU wählt für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) aus den Alternativen des G-BA DTG + 2 NRTI als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) benennt er als zweckmäßige Vergleichstherapie eine 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. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage von RCTs erfolgen.

Einschlusskriterien

Innerhalb des Anwendungsgebiets unterscheidet der pU zwischen den Teilpopulationen der therapienaiven und der vorbehandelten Erwachsenen. Die Teilpopulation der therapienaiven Erwachsenen entspricht der Fragestellung 1, die Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Den beiden Teilpopulationen stellt der pU jeweils die in Abschnitt 2.2 dargestellte zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie gegenüber. Dabei wählt der pU für therapienaive Erwachsene aus den Alternativen des G-BA DTG + 2 NRTI als zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.6.1).

Der pU gibt an, für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 zunächst nach RCTs mit einem direkten Vergleich von DOR/3TC/TDF mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu suchen. Sollten keine geeigneten Studien identifiziert werden, sollte die Informationsbeschaffung für Studien, die für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs verwendet werden können, erweitert werden.

Die vom pU aufgeführten Einschlusskriterien sind sowohl für direkt vergleichende Studien als auch für solche, die einen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen sollen, weitgehend sachgerecht. Für die Teilpopulation der therapie-naiven Erwachsenen beschränkt der pU das Einschlusskriterium zu Vergleichsinterventionen sowohl für einen direkten als auch einen indirekten Vergleich auf die von ihm gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI. Für die Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen benennt der pU als Einschlusskriterium für Studien für einen indirekten Vergleich DTG + 2 NRTI als Prüfintervention. Dies entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Erwachsene, die eine individuelle antiretrovirale Therapie vorsieht (siehe Tabelle 4). Dies bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da der pU für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) keine Daten vorlegt (siehe Abschnitt 2.4).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.5.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Die Suchstrategien im ICTRP Search Portal wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention in der Basissuche [14].

Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (NCT02403674) zu der für die Nutzenbewertung relevanten Studie MK-1439A-021 nicht über das ICTRP Search Portal gefunden.

Zusammenfassung

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

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

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat zu Fragestellung 1 für DOR/3TC/TDF gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Zu Fragestellung 2 hat der pU keine Informationsbeschaffung für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu DTG durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu DTG durchgeführt.

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

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu DOR/3TC/TDF findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Die Informationsbeschaffung des pU zu DTG 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 zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

2.6.3.2 Studienpool

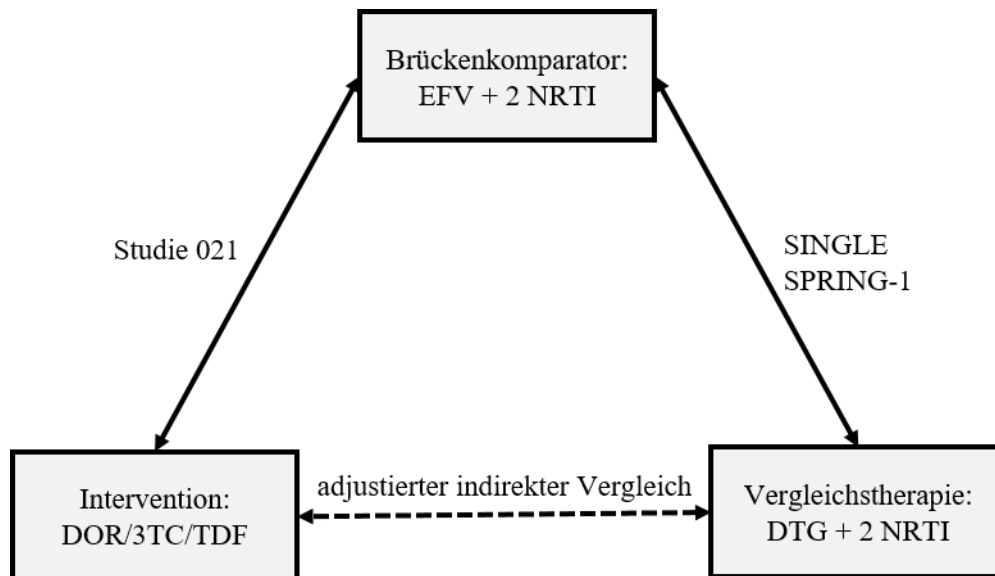
Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Direkte Vergleiche

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies gilt für beide Fragestellungen.

Indirekte Vergleiche

Für Fragestellung 1 zieht der pU einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV heran und schließt in seinen Studienpool 3 RCTs ein. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.



3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat

Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und DTG

Zu DOR/3TC/TDF schließt der pU die Studie 021 zum Vergleich von DOR/3TC/TDF mit EFV + 2 NRTI ein. Die Studie ist grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI geeignet.

Zu DTG identifiziert der pU die beiden Studien SINGLE und SPRING-1. Beide Studien sind grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber DTG + 2 NRTI geeignet.

Die vom pU vorgelegten Studien werden als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen. Zudem wurden keine weiteren relevanten Studien für den indirekten Vergleich identifiziert (siehe Abschnitt 2.3.1). Somit wird die vorliegende Nutzenbewertung für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

Zu Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) legt der pU keine Daten vor.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Im Dossier wurden keine direkt vergleichenden RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) kommentiert, da für die Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) keine Daten vorliegen.

2.6.5.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5, 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF im Vergleich mit DTG + 2 NRTI einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Der pU gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studien 021, SINGLE und SPRING-1 gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow Chart vorzunehmen. Dieser Methodik wird gefolgt. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben.

Bei der Studie SPRING-1 handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie, die unterschiedliche Dosierungen von DTG untersucht. Der pU schließt nur die Teilpopulation in den adjustierten indirekten Vergleich ein, die DTG in der zugelassenen Dosierung bekam.

Eine ausführliche Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.1.1 der vorliegenden Bewertung.

Population

Der pU führt demografische und krankheitsspezifische Merkmale auf, mit denen er die Studienpopulationen der von ihm eingeschlossenen Studien beschreibt. Die gewählten Merkmale gewährleisten eine hinreichende Charakterisierung der Studienpopulationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2.1) die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sowie der von ihm beschriebenen Patientencharakteristika als gegeben an. Zudem entsprechen die Dosierungen der in den Studien eingesetzten Wirkstoffe den jeweiligen Fachinformationen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.2.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist für alle Studien, die in dem indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1) berücksichtigt werden, vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, AIDS-definierende Ereignisse und virologisches Ansprechen wird für alle Studien in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunktes CD4-Zellzahl wird für die Studie 021 aufgrund des hohen Anteils nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten von über 10 % als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial in der Studie SPRING-1 wird aufgrund des hohen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteils fehlender Werte von 10 % bzw. 22 % ebenfalls als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes für die Studie SINGLE wird als niedrig eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der bei allen Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt annimmt.

Das Ergebnis des Endpunktes SUEs wird in allen Studien als niedrig verzerrt eingeschätzt. Die Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UEs werden in der offenen Studie SPRING-1 aufgrund ihrer potenziell subjektiven Berichterstattung als hoch verzerrt, in allen anderen Studien als niedrig verzerrt eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine spezifischen UEs herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2). Eine Kommentierung des Verzerrungspotenzials zu diesen Endpunkten entfällt daher.

2.6.5.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

2.6.5.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU verwendet zur Auswertung stetiger Endpunkte die Mittelwertdifferenz (MD) und zur Auswertung binärer Endpunkte das relative Risiko (RR) als Effektmaß. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm der Anteil aufgetretener Ereignisse 1 % und weniger betrug, berichtet der pU das Peto Odds Ratio (Peto-OR). Das Peto-OR bietet nur in bestimmten Situationen eine

gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [15] wird das Peto-OR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) nur dann als Schätzer für das relative Risiko verwendet, wenn das beobachtete Peto-OR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken liegt. Da diese Situation nicht vorlag, wurden das RR und das zugehörige Konfidenzintervall (KI) selbst berechnet. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Effektschätzung und das zugehörige KI eine Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen angewendet.

Metaanalysen

Der pU zieht zur metaanalytischen Analyse binärer Endpunkte ein Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel heran. Die Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse nimmt der pU anhand des Maßes I^2 und des Q-Tests auf Heterogenität vor. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,05$ für Heterogenitätstest), werden die Effektschätzer aus den Studien sowie der gepoolte Effekt inklusive KI mittels Forest Plots grafisch dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität ($p < 0,05$) wird untersucht, ob methodische oder klinische Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären können. Ist dies nicht der Fall und zeigen die einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt, werden die Einzelstudienergebnisse mithilfe von Modellen mit zufälligen Effekten zusammengefasst und als Forest Plots grafisch dargestellt. Dieses Vorgehen ist im Wesentlichen sachgerecht. Der pU beschreibt jedoch nicht, welche Methodik er zur Durchführung von Metaanalysen mit zufälligen Effekten heranzieht und wie das Vorgehen bei heterogener Datenlage und nicht deutlichen und gleichgerichteten Effekten bzw. bei Vorliegen sehr weniger (im konkreten Fall nur 2) Studien ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden, sofern notwendig, eigene Metaanalysen nach den allgemeinen Methoden des IQWiG [13] durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Eine Begründung wird hierfür nicht gegeben.

Indirekte Vergleiche

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde. Die vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche folgen dem methodischen Ansatz von Bucher [11]. Die Durchführung der indirekten Vergleiche ist ausreichend präzise formuliert. Die Methodik ist sachgerecht.

Die Untersuchung der zentralen Annahme der Ähnlichkeit ist im Wesentlichen ausreichend beschrieben. Zur Überprüfung der Homogenitätsannahme, d. h. dem Umgang mit potenziell heterogenen Effektschätzern bei paarweisen Vergleichen im Rahmen indirekter Vergleiche, äußert sich der pU nicht explizit. Er beschreibt jedoch das Vorgehen zur Untersuchung von

Heterogenität im Rahmen von Metaanalysen (siehe vorangehenden Abschnitt zu Metaanalysen). Der pU merkt richtig an, dass eine Überprüfung der Konsistenz zwischen direkten und indirekten Vergleichen nicht möglich sei.

Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnis-sicherheit auf. Ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche mit einer besonders guten methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, bei denen eine valide Überprüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme durchgeführt wurde, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Dies war bei den vorliegenden Daten nicht der Fall. Es können daher maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Liegt im adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Interventions- bzw. der Kontroll-behandlung mit derselben Vergleichsbehandlung (Brückenkomparator) auf einer oder beiden Seiten des Vergleichs jedoch nur eine Studie mit hohem Verzerrungspotenzial vor, so wird regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. höheren / geringeren Schaden abgeleitet.

Sensitivitätsanalysen

Der pU macht keine Angaben zu Sensitivitätsanalysen im Rahmen von indirekten Vergleichen.

Subgruppen

Der pU bezeichnet es in Abschnitt 4.3.2.1.3.2 als sinnvoll, Subgruppenanalysen ebenfalls auf Basis der indirekten Vergleiche durchzuführen. Zur Beschreibung der Methodik siehe Abschnitt 2.6.5.3.4. Zur Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren, fordert der pU darüber hinaus, dass die Operationalisierung der verfügbaren Subgruppenergebnisse über die Studien hinweg gleich ist und dass die zugrunde liegende Datenbasis für Subgruppen derjenigen der Gesamtauswertungen entspricht. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

2.6.5.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der Endpunkt wurde in den Studien 021, SINGLE und SPRING-1 jeweils als Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten bis Woche 48 bzw. Woche 96 ausgewertet.

Morbidität

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

Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, den Ausbruch von AIDS zu verhindern. In allen eingeschlossenen Studien erfolgte die Erhebung von AIDS-definierenden Ereignissen über die CDC-Klassifikation [16]. Laut der CDC-Klassifikation setzen sich die Klasse-C-Ereignisse (HIV-Infektion im Stadium AIDS) hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B.

Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi-Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) bildet insgesamt das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche ab und ermöglicht die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen. Der Endpunkt ist damit unmittelbar patientenrelevant und wird eingeschlossen.

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

Für den indirekten Vergleich legt der pU mit Ausnahme der Studie SPRING-1 für alle eingeschlossenen Studien Auswertungen des virologischen Ansprechens nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml vor. Die Studie SPRING-1 wurde nach dem Time-to-Loss-of-Virologic-Response(TLOVR)-Algorithmus ebenfalls mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml ausgewertet. Die Analysearten nach Snapshot und TLOVR unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten und der Definition des virologischen Ansprechens bzw. Versagens. Dies führte in der Dossierbewertung zu DTG allerdings nicht zu relevanten Abweichungen in den Ergebnissen der Metaanalyse zu diesem Endpunkt [5]. Daher werden auch in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse zu diesem Endpunkt trotz unterschiedlicher Auswertungsarten in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen.

Das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird das virologische Ansprechen jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.9.4). Die Ergebnisse stimmen mit denen des eigentlich interessierenden patientenrelevanten Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) überein.

- virologisches Versagen: nicht eingeschlossen

Der pU stellt für die Einzelstudien die jeweiligen Operationalisierungen des Endpunkts virologisches Versagen dar und begründet den Ausschluss des Endpunkts aus dem adjustierten indirekten Vergleich damit, dass aufgrund der sehr unterschiedlichen Operationalisierungen für diesen Endpunkt ein indirekter Vergleich nicht durchgeführt wurde. Diese Einschätzung wird geteilt. Das virologische Versagen stellt einen Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dar und würde ergänzend dargestellt werden. Eine gemeinsame Interpretation mit dem ebenfalls ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Ansprechen ist sinnvoll, um zu verdeutlichen, dass ein fehlendes virologisches Ansprechen nicht gleichbedeutend mit einem Versagen der Therapie ist.

- CD4-Zellzahl: eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Die CD4-Zellzahl ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird die CD4-Zellzahl jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.9.4).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien 021, SINGLE und SPRING-1 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen, aber unvollständige Auswertung des pU

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

Die Auswertungen zu spezifischen UEs im Dossier sind jedoch unvollständig. Der pU beschreibt, aus Gründen der Vergleichbarkeit spezifische UEs nur bei Darstellung gemäß MedDRA-SOC heranzuziehen. Aus diesem Grund berücksichtige er ausschließlich die aus öffentlich verfügbaren Quellen zugänglichen Ergebnisse zu DTG nach MedDRA-SOC. Auf PT-Ebene stellt der pU die UEs, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind, deskriptiv dar. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Es ist zwar richtig, dass der pU zu den Studien mit DTG (SINGLE, SPRING-1) grundsätzlich nur öffentlich verfügbare Datenquellen heranziehen kann, da es sich bei den Studien nicht um Studien des pU handelt. Allerdings legt der pU in seinem Dossier die in öffentlich verfügbaren Datenquellen dargestellten SOC nicht voll umfänglich vor. Zudem ist die Beschränkung auf die SOC-Ebene nicht angemessen, da grundsätzlich auch UEs auf PT-Ebene spezifische UEs darstellen können. Daher bleibt in der vorliegenden Datensituation unklar, ob die Betrachtung weiterer als der vom pU dargestellten spezifischen UEs nicht potenziell einen höheren / geringeren Schaden von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI zeigen würde.

In der vorliegenden unvollständigen Datensituation ist daher eine Betrachtung der vom pU selektiv vorgelegten Auswertungen nicht sinnvoll, weshalb auf die Darstellung spezifischer UEs insgesamt verzichtet wird.

2.6.5.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.5.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 die Beschreibung eines mehrstufigen Verfahrens zur Evaluation von Effektmodifikatoren. Der erste Schritt besteht in der Durchführung eines Interaktionstests mittels Q-Statistik, sofern eine ausreichende Anzahl von Personen bzw. Ereignissen in den Subgruppen gemäß Vorgaben des Methodenpapiers des IQWiG [13] vorliegt. Der pU geht von einer potenziell relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Weitere vom pU beschriebene Prüfschritte wie medizinische Plausibilität beobachteter Effektmodifikationen oder Konsistenz über mehrere Endpunkte sind im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant (siehe auch Abschnitt zu Subgruppen im Rahmen der indirekten Vergleiche in Abschnitt 2.6.5.3.1).

Subgruppenmerkmale

Der pU gibt an, für alle von ihm als patientenrelevant erachteten Endpunkte Subgruppenanalysen auf Basis des indirekten Vergleichs darzustellen. Dazu wählt er die folgenden Subgruppenmerkmale:

- Alter (< 36 Jahre, ≥ 36 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- HIV-1-RNA-Viruslast zu Baseline ($\leq 100\,000$ Kopien/ml / $> 100\,000$ Kopien/ml)
- Ethnizität (weiß, nicht weiß).

Der pU gibt an, Subgruppenanalysen auf Basis der Angaben in den Studienberichten zu DOR/3TC/TDF sowie der öffentlich verfügbaren Subgruppenergebnisse für DTG durchzuführen, sofern er entsprechende Informationen identifiziert. Die Wahl der Trennwerte für die Subgruppen nach Alter und Krankheitsschwere sowie die Darstellung der Ethnizität nach weiß versus nicht weiß entnimmt der pU den Angaben der Nutzenbewertung von DTG [5]. Die vom pU ausgewählten Effektmodifikatoren werden auch für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant angesehen.

Der pU legt eine Übersicht über die Ergebnisse der Interaktionstests für die eingeschlossenen Endpunkte bzw. Begründungen für den Verzicht auf entsprechende Subgruppenanalysen vor.

Den Begründungen für den Verzicht auf Subgruppenanalysen sind nicht für alle Endpunkte adäquat.

Für das Merkmal Alter liegen in den eingeschlossenen Studien Subgruppenergebnisse zu unterschiedlichen Trennwerten vor, das Merkmal Krankheitsschwere ist in den jeweils durchgeführten Subgruppenanalysen unterschiedlich operationalisiert. Folglich sind für diese beiden Merkmale Subgruppenanalysen auf Basis des indirekten Vergleichs nicht möglich.

Zum Endpunkt virologisches Ansprechen begründet der pU den Verzicht auf die Berechnung von Subgruppenanalysen damit, dass die verfügbaren Subgruppenergebnisse nicht die gleiche Operationalisierung des Endpunkts betreffen: In der Studie 021 lägen Auswertungen zum Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml nach dem Observed-Failure-Ansatz vor, für die Studien SINGLE und SPRING-1 nach dem FDA Snapshot-Algorithmus. Diese Begründung des pU ist nicht sachgerecht. Die Auswertung für den Endpunkt virologisches Ansprechen (< 50 HIV-1-RNA Kopien/ml) erfolgte in der Studie SINGLE nach dem FDA Snapshot-Algorithmus, in der Studie SPRING-1 nach dem TLOVR-Algorithmus [5]. Im Studienbericht zur Studie 021 liegen Ergebnisse zu beiden Auswertungsarten vor. Wie bereits in Abschnitt 2.6.5.3.2 zum Endpunkt virologisches Ansprechen beschrieben, unterscheiden sich die Auswertungsarten nach Snapshot und TLOVR insbesondere hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten und der Definition des virologischen Ansprechens bzw. Versagens. Da dies nicht zu relevanten Abweichungen in den Ergebnissen führt, wurden die beiden Studien SINGLE und SPRING-1 in der Dossierbewertung zu DTG metaanalytisch zusammengefasst. Der pU selbst führt seinen indirekten Vergleich zum Endpunkt virologisches Ansprechen ebenfalls auf Basis der unterschiedlichen Auswertungen durch. Folglich wären auch Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Geschlecht und Ethnizität für den Endpunkt virologisches Ansprechen möglich gewesen.

Zusammenfassend sind die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen unvollständig. Daher wird im Rahmen des indirekten Vergleichs in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die Darstellung von Ergebnissen aus Subgruppenanalysen verzichtet.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

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

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV heran. Die 3 von ihm eingeschlossenen RCTs ordnet er dem Evidenzgrad 1b zu und bewertet das Verzerrungspotenzial aller Studien auf Studien- sowie auf Endpunktebene als niedrig. Als Ausnahme beschreibt er die Studie SPRING-1, für die er aufgrund der fehlenden Verblindung ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für alle Nebenwirkungsendpunkte mit Ausnahme der SUE annimmt. Der pU gibt an, dass er die Aussage-sicherheit dennoch nicht weiter herabsetzt, da die Patientinnen und Patienten der Studie SPRING-1 nur 101 von 1662 untersuchten Patientinnen und Patienten darstellen und er das Verzerrungspotenzial der beiden anderen eingeschlossenen Studien für die Nebenwirkungs-endpunkte als niedrig einschätzt. Insgesamt könne somit grundsätzlich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Der Einschätzung des pU zum Verzerrungspotenzial der 3 eingeschlossenen Studien wird zum Großteil gefolgt. Abweichend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CD4-Zellzahl für die Studien 021 und SPRING-1 jedoch als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Entgegen der Einschätzung des pU wird die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs als gering angesehen (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1). Aus dem vorgelegten indirekten Vergleich lassen sich daher maximal Anhaltspunkte ableiten.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Für vorbehandelte Erwachsene legt der pU keine Daten vor.

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

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

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

In der Gesamtschau leitet der pU für die Fragestellung 1 aus dem indirekten Vergleich basierend auf den Studien 021, SINGLE und SPRING-1 für DOR/3TC/TDF zur Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit HIV-1-Infektion gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung begründet der pU mit einem statistisch signifikanten Vorteil von DOR im Vergleich zu DTG für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2) beziehungsweise der Auswahl der relevanten Analysen und Auswertungen (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1). Zudem liegt aufgrund der selektiven Darstellung ausgewählter spezifischer UEs ausschließlich auf SOC-Ebene durch den pU eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers vor (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.3.3 dargestellt.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Für Fragestellung 2 beansprucht der pU keinen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Studie 024, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR/3TC/TDF bei vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion bestätigen sollen. In der Studie 024 wurden vorbehandelte Patientinnen und Patienten auf die Behandlung mit DOR/3TC/TDF bzw. die Fortführung ihrer patientenindividuellen Therapie randomisiert. Aufgrund einer randomisierten vergleichenden Behandlungsdauer von nur 24 Wochen zieht der pU die Studie 024 allerdings nicht für die Nutzenbewertung heran. Diese Einschätzung wird geteilt. Zur Beschreibung des Zusatznutzens, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, von DOR/3TC/TDF bei vorbehandelten Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt 2.4.3.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien zu DOR/3TC/TDF gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Begründung des pU ist sachgerecht.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF herangezogen.

2.6.9.3 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.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Er begründet dies damit, dass im Indikationsgebiet HIV die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen in zahlreichen vorangegangenen Nutzenbewertungen als ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt AIDS-definierende Erkrankungen / Tod belegt wurden. Dabei bezieht sich der pU auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid [17], Dolutegravir [18], Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid [19] und Emtricitabin/Tenofoviralafenamid [20]. Wie in der Nutzenbewertung der Elvitegravir-Fixkombination dargelegt [21], wird die CD4-Zellzahl – basierend auf der Arbeit von Hughes 2005 [22] – als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Surrogatparameter CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen ergänzend dargestellt. Für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) liegen Ergebnisse vor.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem HIV-1 stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von DOR/3TC/TDF [3]. DOR/3TC/TDF ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind.

Außerdem grenzt der pU die Zielpopulation für eine Behandlung mit DOR/3TC/TDF auf Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min ein [3].

Der G-BA unterteilt die Zielpopulation in therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert für DOR/3TC/TDF eine sehr gute Wirksamkeit sowie sehr gute Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile, vor allem im Vergleich mit anderen Wirkstoffen der Substanzklasse der NNRTI.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

1) Therapienaive Patientinnen und Patienten

Zur Ermittlung der Anzahl der Erwachsenen in der Zielpopulation zieht der pU Angaben aus dem Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts (RKI) [23] vom November 2018 heran. Im Weiteren schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion, die eine initiale antiretrovirale Therapie (ART) beginnen können. Hierzu bildet er die Summe aus den 3200 bis 3500 Patientinnen und Patienten, die entsprechend den darin enthaltenen Schätzungen der Inzidenz im Jahr 2017 neu diagnostiziert werden dürften und einem Pool von den vom pU geschätzten 3000 bis 9300 diagnostizierten, aber zum Jahresende 2017 noch nicht mit ART behandelten Patientinnen und Patienten. Die 3000 bis 9300 Patientinnen und Patienten ergeben sich aus 69 000 bis 80 900 Patientinnen und Patienten mit HIV-Diagnose und 66 000 bis 71 600 mit einer ART. Jedoch berücksichtigt er die bisher nicht diagnostizierten Patientinnen und Patienten (11 400) in der Berechnung nicht.

Ausgehend von 3 deutschen Kohortenstudien geht der pU davon aus, dass 2,6 % der Patientinnen und Patienten Primärresistenzen gegen NNRTI aufweisen [24-26] und damit für eine Behandlung mit DOR/3TC/TDF nicht infrage kommen.

Ausgehend von den bereits genannten Studien geht der pU davon aus, dass 5,9 % der Patientinnen und Patienten Primärresistenzen gegen NRTI – zu denen 3TC und TDF zählen – aufweisen [24-26] und damit für eine Behandlung mit DOR/3TC/TDF nicht infrage kommen. Das gleichzeitige Vorliegen von Resistenzen gegen beide Substanzklassen wird vernachlässigt.

Des Weiteren soll laut pU die Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min nicht eingeleitet werden. Der pU nimmt einen Anteilswert von 1,6 % an [27,28], der ebenfalls für eine Behandlung mit DOR/3TC/TDF nicht in Betracht zu ziehen ist.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert ist [29,30]. Damit kommen laut pU insgesamt 4855 bis 10 023 therapienaive GKV-Patientinnen und -Patienten für eine Behandlung mit DOR/3TC/TDF infrage.

2) Vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Dem Epidemiologischen Bulletin des RKI [23] entnimmt der pU eine Anzahl von 66 000 bis 71 600 Patientinnen und Patienten, die sich Ende des Jahres 2017 unter ART befanden. Zuzüglich der 2500 bis 2900 Neuinfektionen sowie abzüglich der 420 bis 470 Todesfälle [23] rechnet der pU mit 68 080 bis 74 030 Patientinnen und Patienten, die sich im Jahr 2018 unter einer ART befinden.

Der pU geht auf Basis der bereits genannten Kohortenstudien davon aus, dass die Rate der Resistenzmutationen gegen NNRTI bei 2,6 % bis 11,4 % [24-26] und gegen NRTI bei 5,9 % bis 12,9 % [24-26,31] liegt.

Des Weiteren soll laut pU die Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min nicht eingeleitet werden. Der pU nimmt einen Anteilswert von 1,6 % an [27,28], der ebenfalls für eine Behandlung mit DOR/3TC/TDF nicht in Betracht zu ziehen ist.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert ist [29,30]. Damit kommen laut pU insgesamt 43 940 bis 57 968 vorbehandelte GKV-Patientinnen und -Patienten für eine Behandlung mit DOR/3TC/TDF infrage.

Bewertung des Vorgehens des pU

1) Therapienaive Patientinnen und Patienten

Die Ausgangspopulation bilden neu infizierte sowie diagnostizierte aber therapienaive Patientinnen und Patienten. Dies ist nachvollziehbar. Weiterhin ist es möglich, dass auch bisher nicht diagnostizierte Patientinnen und Patienten (11 400) [23], die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer initialen ART beginnen. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Bei der Berechnung addiert der pU die Anteilswerte der Primärresistenzen gegen NNRTI, NRTI und den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min. Dies kommt einer impliziten Annahme der Abhängigkeit gleich. Der pU gibt keine Begründung für dieses Vorgehen an. Dies führt jedoch nur zu einer geringen Abweichung der Patientenzahl.

Angaben zu Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min sollten bei der Bestimmung der Versorgungsanteile berücksichtigt werden. Aufgrund des geringen Anteils dieser Patientengruppe (1,6 %) ist von einer geringen Abweichung der Patientenzahl auszugehen.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der therapienaiven Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel.

2) Vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Der pU ermittelt zunächst Resistenzmutationen gegen NNRTI und NRTI auf Basis von Studien, die sich mit therapienaiven Patientinnen und Patienten befassen. Höhere Anteilswerte für erworbene Resistenzen bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten gegen NNRTI (35,63 %) und NRTI (49,15 %) ergeben sich aus der ClinSurv-Resistenzstudie [32].

Bei der Berechnung addiert der pU die Anteilswerte der Primärresistenzen gegen NNRTI, NRTI und den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min. Dies kommt einer impliziten Annahme der Abhängigkeit gleich. Der pU gibt keine Begründung für dieses Vorgehen an. Dieses Vorgehen führt jedoch nur zu einer geringen Abweichung der Patientenzahl.

Angaben zu Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min sollten bei der Bestimmung der Versorgungsanteile berücksichtigt werden. Aufgrund des geringen Anteils dieser Patientengruppe (1,6 %) ist von einer geringen Abweichung der Patientenzahl auszugehen.

Insgesamt stellen die Angaben des pU zur Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Überschätzung dar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Für therapienaive erwachsene Patientinnen und Patienten legt der G-BA DTG oder Rilpivirin (RPV) jeweils in Kombination mit 2 NRTI (Tenofovirafenamid (TAF) oder Tenofoviridisoproxil plus FTC oder ABC plus 3TC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten legt der G-BA eine individuelle ART 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Der pU operationalisiert die individuelle ART indem er Therapieregime bestehend aus 2 NRTI und einem 3. Kombinationspartner darstellt. Bezug nehmend auf vorangegangene Dossierbewertungen ist diese inhaltliche Operationalisierung der individuellen ART plausibel.

Der pU stellt die Kosten separat für das 1. Behandlungsjahr und für die Folgejahre dar. Da es sich um eine kontinuierliche Therapie handelt, werden nur die Angaben für die Folgejahre bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,6,33-51].

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

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,6,33-51].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von DOR/3TC/TDF geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2019, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben – abgesehen von FTC/Tenofoviridisoproxil und 3TC – überwiegend den korrekten Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2018 wieder.

Für FTC/Tenofoviridisoproxil gibt der pU einen Apothekenverkaufspreis von 99,92 € an, obwohl dies dem Apothekeneinkaufspreis entspricht. Der korrekte Apothekenverkaufspreis beträgt 132,60 €

Der pU vernachlässigt den Herstellerrabatt für den Festbetrag von 3TC.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für die Folgejahre keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

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

Der pU ermittelt für DOR/3TC/TDF Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 9505,57 € Diese Angabe ist plausibel.

Die Spanne der Jahrestherapiekosten, die sich aus den Angaben des pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapienaive Patientengruppe ergibt, ist in der Größenordnung plausibel.

Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten gibt der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie Darunavir geboostert mit Cobicistat(DRV/c)/FTC/TAF als kostengünstigste und Darunavir geboostert mit Ritonavir (DRV/r) + FTC/TAF als kostenintensivste Kombination an. Für diese Patientengruppe stehen sowohl kostengünstigere (z. B. EFV + FTC/Tenofovirdisoproxil), als auch kostenintensivere Kombinationen (z. B. Maraviroc (MRC) + FTC/TAF) zur Verfügung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von DOR/3TC/TDF.

Der pU gibt an, dass gemäß Fachinformation [3] als Kontraindikation für DOR/3TC/TDF eine Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile zu berücksichtigen ist. Des Weiteren gibt der pU an, dass eine gleichzeitige Verwendung von DOR/3TC/TDF und starken Cytochrom-P450-3A-Induktoren kontraindiziert ist, da dies die Wirksamkeit von DOR verringern könnte.

Außerdem geht der pU davon aus, dass aus klinischen Gründen oder aufgrund von patientenindividuellen Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit DOR erhalten wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt 4855 bis 10 023 therapienaive GKV-Patientinnen und -Patienten an, für die eine Behandlung mit DOR/3TC/TDF infrage kommt. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU gibt 43 940 bis 57 968 vorbehandelte GKV-Patientinnen und -Patienten an, für die eine Behandlung mit DOR/3TC/TDF infrage kommt. Diese Angaben stellen eine Überschätzung dar, da der pU die Resistenzmutationen gegen NNRTI und NRTI zu niedrig einschätzt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für DOR/3TC/TDF plausibel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapienaive Patientengruppe in der Größenordnung plausibel. Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten gibt der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie DRV/c/FTC/TAF als kostengünstigste und DRV/r + FTC/TAF als kostenintensivste Kombination an. Für diese Patientengruppe stehen sowohl kostengünstigere (z. B. EFV + FTC/Tenofovirdisoproxil), als auch kostenintensivere Kombinationen (z. B. MRC + FTC/TAF) zur Verfügung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

DOR/3TC/TDF ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / -alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Eine 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.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.</p> <p>DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor</p>		

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
DOR/3TC/TDF	therapienaive Erwachsene mit HIV-1-Infektion	4855–10 023	Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel.
	vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	43 940–57 968	Die Angaben des pU stellen eine Überschätzung dar, da der pU die Resistenzmutationen gegen NNRTI und NRTI zu niedrig einschätzt.
<p>a: Angabe des pU 3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
DOR/3TC/TDF	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	9505,57	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
DTG oder RPV jeweils in Kombination mit 2 NRTI (TAF oder Tenofovirdisoproxil plus FTC oder ABC plus 3TC)	therapienaive Erwachsene	5093,46–16 466,82	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
individuelle ART	vorbehandelte Erwachsene	11 558,94–19 730,40	Der pU gibt DRV/c/FTC/TAF als kostengünstigste und DRV/r + FTC/TAF als kostenintensivste Kombination für vorbehandelte Patientinnen und Patienten an. Für diese Patientengruppe stehen sowohl kostengünstigere (z. B. EFV + FTC/Tenofovirdisoproxil), als auch kostenintensivere Kombinationen (z. B. MRC + FTC/TAF) zur Verfügung.

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten ab dem 2. Behandlungsjahr. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; DRV/c: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; MRC: Maraviroc; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen und sicheren Einsatz ergeben sich aus der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risikomanagement-Plan.

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die empfohlene Dosierung von Delstrigo® beträgt eine 100/300/245 mg-Tablette, die einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme und als Ganzes zu schlucken ist. Falls der Patient eine Dosis Delstrigo® innerhalb von zwölf Stunden nach dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt versäumt, sollte der Patient diese Dosis so bald wie möglich einnehmen und dann das normale Dosierungsschema wiederaufnehmen. Wenn später als zwölf Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, dass eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient diese Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum planmäßigen Einnahmezeitpunkt einnehmen. Der Patient sollte keine zwei Dosen auf einmal einnehmen.

Eine gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, bei denen es sich um starke Induktoren von Cytochrom-P450 (CYP) 3A-Enzymen handelt, ist kontraindiziert. Zu diesen starken Induktoren gehören u. a. die folgenden Arzneimittel:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin, Rifapentin
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Mitotan
- Enzalutamid
- Lumacaftor

Obwohl sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression mittels einer antiretroviralen Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung von HIV-1 erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden. Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 1 Stand: 14.01.2019 Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (Delstrigo®) Seite 30 von 30

Für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min ist keine Dosisanpassung von Delstrigo® erforderlich. Bei älteren Patienten ist aufgrund von altersbedingten Veränderungen, wie einer Abnahme der Nierenfunktion, sowie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung besondere Vorsicht geboten.

Eine Dosisanpassung ist bei Vorliegen einer leichten – moderaten Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Zu Kindern und Jugendlichen oder Schwangeren und Stillenden liegen keine Daten vor. DOR wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischem Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht. Alle Patienten mit HIV-1 sollten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion getestet werden, bevor eine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird.

Es ist unwahrscheinlich, dass DOR in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich klinisch relevante Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel hat, deren Resorption und/oder Elimination von Transportproteinen abhängt oder die über CYP-Enzyme verstoffwechselt werden. Delstrigo® darf nicht gleichzeitig mit DOR oder anderen lamivudinhaltigen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, die TDF oder TAF enthalten, oder mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. MSD. Delstrigo: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Ratiopharm. Efavirenz / Emtricitabin / Tenofovirdisoproxilratiopharm 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. 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.
6. ViiV Healthcare. Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Hormosan Pharma. Abacavir/Lamivudin Hormosan 600 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Bristol-Myers Squibb, Gilead. Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 06.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Gilead. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Ratiopharm. Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

14. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for RCTs of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2017; 94: 69-75.
15. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection: United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63(RR-03): 1-10.
17. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. [online] 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4872/2018-03-16_AM-RL-XII_Darunavir-Kombi_D-321_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir. [online] 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.
19. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. [online] 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitagravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralafenamid_D-206_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. [online] 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228_TrG.pdf.
21. 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.
22. Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
23. Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 47/2018 [online]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/47_18.pdf?__blob=publicationFile.

24. Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One* 2014; 9(5): e95956.
25. 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.
26. Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kuecherer C et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2017; 22(2): pii=30436.
27. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, Fux CA et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS* 2014; 28(2): 187-199.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2014 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2851/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_TrG.pdf.
29. Statistisches B. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
30. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid [online]. 05.01.2017 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf.
32. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One* 2014; 9(8): e104474.
33. Accord Healthcare. Fachinformation Abacavir Accord (Abacavir 300 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli. 2017.

34. betapharm Arzneimittel. Fachinformation Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2017.
35. Cipla Europe. Fachinformation Tenofovirdisoproxil Cipla (Tenofovirdisoproxil 245 mg Filmtabletten); Stand der Information: März. 2018.
36. Gilead Sciences. Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
37. Gilead. Emtriva 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
38. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Descovy (Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 200 mg/10 oder 25 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2018.
39. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Genvoya (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2018.
40. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Odefsey (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2018.
41. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Tybost (Cobicistat 150 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli. 2018.
42. Aliud Pharma. Fachinfomation Abacavir/Lamivudin AL (Abacavir/Lamivudin 600 mg/300 mg Filmtabletten); Stand der Information: April. 2017.
43. Janssen-Cilag. PREZISTA 400 mg/800 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
44. Janssen. PREZISTA 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
45. Janssen-Cilag International. Fachinformation Edurant (Rilpivirin 25 mg Filmtabletten); Stand der Information: August. 2017.
46. Janssen-Cilag International. Fachinformation Symtuza (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli. 2018.
47. MSD. ISENTRESS 400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
48. MSD. ISENTRESS 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
49. Mylan SAS. Fachinformation Ritonavir Mylan (Ritonavir 100 mg Filmtabletten); Stand der Information: Mai. 2018.

50. Teva. Fachinformation Lamivudin Teva Pharma B.V. (Lamivudin 300 mg Filmtabletten); Stand der Information: Oktober. 2017.

51. ViiV Healthcare. Fachinformation Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2018.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DOR/3TC/TDF N = 364	EFV/FTC/TDF N = 364
021		
Gesamtrate UEs	321 (88,2)	339 (93,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (5,2)	18 (4,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (2,5)	21 (5,8)
Vertigo	1 (0,3)	10 (2,7)
Augenerkrankungen	13 (3,6)	17 (4,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	143 (39,3)	150 (41,2)
Abdominalschmerz	9 (2,5)	15 (4,1)
Schmerzen Oberbauch	10 (2,7)	6 (1,6)
Obstipation	11 (3,0)	6 (1,6)
Diarrhoe	48 (13,2)	58 (15,9)
Dyspepsie	11 (3,0)	10 (2,7)
Uebelkeit	31 (8,5)	42 (11,5)
Erbrechen	19 (5,2)	29 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	70 (19,2)	64 (17,6)
Ermuedung	22 (6,0)	24 (6,6)
Grippeaehnliche Erkrankung	10 (2,7)	12 (3,3)
Fieber	16 (4,4)	8 (2,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	223 (61,3)	208 (57,1)
Bronchitis	11 (3,0)	15 (4,1)
Gastroenteritis	17 (4,7)	13 (3,6)
Grippe	15 (4,1)	18 (4,9)
Nasopharyngitis	50 (13,7)	43 (11,8)
Pharyngitis	31 (8,5)	20 (5,5)
Sinusitis	7 (1,9)	14 (3,8)
Syphilis	18 (4,9)	14 (3,8)
Tonsillitis	16 (4,4)	9 (2,5)
Infektion der oberen Atemwege	41 (11,3)	29 (8,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DOR/3TC/TDF N = 364	EFV/FTC/TDF N = 364
021		
Gesamtrate UEs	321 (88,2)	339 (93,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	30 (8,2)	47 (12,9)
Untersuchungen	46 (12,6)	60 (16,5)
Alaninaminotransferase erhoelt	13 (3,6)	14 (3,8)
Aspartataminotransferase erhoelt	11 (3,0)	14 (3,8)
Kreatinphosphokinase im Blut erhoelt	15 (4,1)	17 (4,7)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	30 (8,2)	42 (11,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	60 (16,5)	65 (17,9)
Arthralgie	16 (4,4)	11 (3,0)
Rueckenschmerzen	18 (4,9)	18 (4,9)
Myalgie	6 (1,6)	11 (3,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (5,8)	25 (6,9)
Anogenitalwarze	10 (2,7)	15 (4,1)
Erkrankungen des Nervensystems	112 (30,8)	188 (51,6)
Schwindelgefuehl	37 (10,2)	139 (38,2)
Kopfschmerz	57 (15,7)	56 (15,4)
Somnolenz	13 (3,6)	28 (7,7)
Psychiatrische Erkrankungen	79 (21,7)	136 (37,4)
abnorme Traeume	18 (4,9)	44 (12,1)
Angst	11 (3,0)	16 (4,4)
Depression	9 (2,5)	13 (3,6)
Schlaflosigkeit	25 (6,9)	38 (10,4)
Alptraum	12 (3,3)	18 (4,9)
Schlafstoerung	5 (1,4)	12 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (3,3)	10 (2,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	17 (4,7)	24 (6,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	69 (19,0)	49 (13,5)
Husten	22 (6,0)	20 (5,5)
Schmerzen im Oropharynx	18 (4,9)	10 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	81 (22,3)	108 (29,7)
Ausschlag	20 (5,5)	45 (12,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DOR/3TC/TDF N = 364	EFV/FTC/TDF N = 364
SOC^a		
PT^a		
021		
Gesamtrate UEs	321 (88,2)	339 (93,1)
Gefaesserkrankungen	22 (6,0)	11 (3,0)
Hypertonie	17 (4,7)	6 (1,6)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021))

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DOR/3TC/TDF N = 364	EFV/FTC/TDF N = 364
SOC^a		
PT^a		
021		
Gesamtrate SUEs	21 (5,8)	30 (8,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (2,7)	12 (3,3)

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DOR/3TC/TDF N = 364	EFV/FTC/TDF N = 364
021		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	11 (3,0)	27 (7,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,8)	1 (0,3)
Schmerzen Unterbauch	0 (0)	1 (0,3)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,3)	0 (0)
Uebelkeit	0 (0)	1 (0,3)
Oesophagusobstruktion	1 (0,3)	0 (0)
Erbrechen	1 (0,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,5)	1 (0,3)
Asthenie	1 (0,3)	0 (0)
Ermuedung	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (0,3)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	0 (0)	1 (0,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,3)	1 (0,3)
Lymphknotentuberkulose	0 (0)	1 (0,3)
Lungentuberkulose	1 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	1 (0,3)	0 (0)
Vitamin D-Mangel	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3)	0 (0)
Silikongranulom	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,3)	5 (1,4)
Aufmerksamkeitsstoerungen	1 (0,3)	1 (0,3)
Schwindelgefuehl	0 (0)	2 (0,5)
Kopfschmerz	0 (0)	1 (0,3)
Parese des III. Hirnnervs	0 (0)	1 (0,3)
Neurotoxizitaet	0 (0)	1 (0,3)
Somnolenz	0 (0)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,8)	9 (2,5)
abnorme Traeume	0 (0)	3 (0,8)
Anpassungsstoerung	1 (0,3)	0 (0)
Angst	0 (0)	2 (0,5)
depressive Verstimmung	0 (0)	1 (0,3)
Depression	1 (0,3)	1 (0,3)
Schlaflosigkeit	1 (0,3)	1 (0,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DOR/3TC/TDF N = 364	EFV/FTC/TDF N = 364
021		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	11 (3,0)	27 (7,4)
Alptraum	1 (0,3)	0 (0)
Persoenlichkeitsstoerung	0 (0)	1 (0,3)
Schlafstoerung	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,3)	1 (0,3)
akute Nierenschaedigung	0 (0)	1 (0,3)
Nierenerkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,3)	11 (3,0)
Alopezie	1 (0,3)	0 (0)
Erythema multiforme	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag	0 (0)	3 (0,8)
erythematoeser Hautausschlag	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag generalisiert	0 (0)	3 (0,8)
makuloeser Ausschlag	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papuloes	0 (0)	1 (0,3)
Ausschlag mit Juckreiz	0 (0)	1 (0,3)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + ABC/3TC N = 414	EFV/FTC/TDF N = 419
SOC^a		
PT^a		
SINGLE		
Gesamtrate UEs	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)
Sklelettmuskulatur-, 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)
a: MedDRA-Version: k. A. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + ABC/3TC N = 414	EFV/FTC/TDF N = 419
SOC^a		
PT^a		
SINGLE		
Gesamtrate SUEs	44 (11)	51 (12)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (4)	18 (4)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (< 1)	12 (3)

a: MedDRA-Version: k. A.
 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; k. A.: keine Angaben; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten im SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + ABC/3TC N = 414	EFV/FTC/TDF N = 419
SOC^a		
PT^a		
SINGLE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	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 (0)	8 (2)
Kopfschmerz	0 (0)	5 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (< 1)	9 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	10 (2)
Ermüdung	0 (0)	7 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	8 (2)

a: MedDRA-Version: k. A.
 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; k. A.: keine Angaben; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. EFV + 2 NRTI^a (Studie SPRING-1)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 2 NRTI ^a N = 51	EFV + 2 NRTI ^a N = 50
SOC^b		
PT^b		
SPRING-1		
Gesamtrate UEs	46 (90)	46 (92)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (57)	30 (60)
Nasopharyngitis	6 (12)	5 (10)
Bronchitis	2 (4)	5 (10)
Infektion der oberen Atemwege	6 (12)	1 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (39)	21 (42)
Diarrhö (ausschl. infektiöse)	9 (18)	7 (14)
Übelkeit	6 (12)	6 (12)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (27)	21 (42)
Kopfschmerz	9 (18)	3 (6)
Schwindelgefühl	3 (6)	11 (22)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (29)	16 (32)
Hautausschlag	3 (6)	6 (12)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (20)	19 (38)
Schlaflosigkeit	6 (12)	6 (12)
Depression	2 (4)	6 (12)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (27)	12 (24)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (16)	15 (30)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (29)	7 (14)
Husten	6 (12)	2 (4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (12)	1 (2)
a: FTC/TDF oder ABC/3TC		
b: MedDRA-Version: k. A.		
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. EFV + 2 NRTI^a (Studie SPRING-1))

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 2 NRTI ^a N = 51	EFV + 2 NRTI ^a N = 50
SOC^b		
PT^b		
SPRING-1		
Gesamtrate SUEs	7 (14)	7 (14)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (4)	3 (6)
a: FTC/TDF oder ABC/3TC b: MedDRA-Version: k. A. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige Abbrüche wegen UEs, welche zum Therapieabbruch führten (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. EFV + 2 NRTI^a (Studie SPRING-1)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DTG + 2 NRTI ^a N = 51	EFV + 2 NRTI ^a N = 50
SOC^b		
PT^b		
SPRING-1		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	2 (4)	5 (10)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	3 (6)
abnorme Träume	0 (0)	1 (2)
Schlaflosigkeit	0 (0)	1 (2)
Suizidversuch	0 (0)	1 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (4)
Arzneimittelunverträglichkeit	0 (0)	1 (2)
Ermüdung	0 (0)	1 (2)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (2)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0 (0)	1 (2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (2)	0 (0)
Burkitt-Tumor	1 (2)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (2)	0 (0)
Fettgewebeatrophie	1 (2)	0 (0)
a: FTC/TDF oder ABC/3TC		
b: MedDRA-Version: k. A.		
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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