Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion) –

2. Addendum zum Auftrag A19-55

Addendum

Auftrag: A19-103
Version: 1.0
Stand: 22.01.2020
Impressum

Herausgeber
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema
Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion) – 2. Addendum zum Auftrag A19-55

Auftraggeber
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags
09.12.2019

Interne Auftragsnummer:
A19-103

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
An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Virginia Seiffart
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Sabine Ostlender

Schlagwörter: Dolutegravir, Lamivudin, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung, NCT02263326, NCT03446573

Keywords: Dolutegravir, Lamivudine, HIV Infections, Benefit Assessment, NCT02263326, NCT03446573
Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpool: RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\textsuperscript{a} .................. 2
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: 
DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ............................................................................................................. 3
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. 
Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ........................................................................................................................................... 4
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC 
vs. Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ................................................................................................................................... 6
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter 
Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ........................................................................................................ 7
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. 
Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ........................................................................................................................................ 8
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – 
RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ........................................................................................................ 9
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, 
direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ........................................................................................................ 11
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. 
Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ........................................................................................................................................... 12
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG/3TC vs. 
Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ........................................................................................................................................... 16
Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DTG/3TC vs. 
Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ......................................................................................................................................... 17
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ............. 22
Tabelle 13: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. 
Vergleichstherapie\textsuperscript{a} ........................................................................................................................................... 24
<table>
<thead>
<tr>
<th>Abkürzung</th>
<th>Bedeutung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>3TC</td>
<td>Lamivudin</td>
</tr>
<tr>
<td>AIDS</td>
<td>erworbenes Immundefizienzsyndrom</td>
</tr>
<tr>
<td>ART</td>
<td>antiretrovirale Therapie</td>
</tr>
<tr>
<td>CD4+</td>
<td>Cluster-of-Differentiation-4-positiv</td>
</tr>
<tr>
<td>CDC</td>
<td>Centers-for-Disease-Control-and-Prevention</td>
</tr>
<tr>
<td>DAIDS</td>
<td>Division of AIDS</td>
</tr>
<tr>
<td>DTG</td>
<td>Dolutegravir</td>
</tr>
<tr>
<td>EQ-5D</td>
<td>European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions</td>
</tr>
<tr>
<td>G-BA</td>
<td>Gemeinsamer Bundesausschuss</td>
</tr>
<tr>
<td>HIV-1</td>
<td>humanes Immundefizienzvirus Typ 1</td>
</tr>
<tr>
<td>INI</td>
<td>Integraseinhibitor</td>
</tr>
<tr>
<td>IQWiG</td>
<td>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</td>
</tr>
<tr>
<td>NNRTI</td>
<td>nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor</td>
</tr>
<tr>
<td>NRTI</td>
<td>nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor</td>
</tr>
<tr>
<td>PI</td>
<td>Protease-Inhibitor</td>
</tr>
<tr>
<td>pU</td>
<td>pharmazeutischer Unternehmer</td>
</tr>
<tr>
<td>RCT</td>
<td>Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</td>
</tr>
<tr>
<td>RNA</td>
<td>Ribonukleinsäure</td>
</tr>
<tr>
<td>SGB</td>
<td>Sozialgesetzbuch</td>
</tr>
<tr>
<td>SOC</td>
<td>System Organ Class (Systemorganklasse)</td>
</tr>
<tr>
<td>SUE</td>
<td>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</td>
</tr>
<tr>
<td>TAF</td>
<td>Tenofovirafenamid</td>
</tr>
<tr>
<td>TDF</td>
<td>Tenofovirdisoproxil</td>
</tr>
<tr>
<td>UE</td>
<td>unerwünschtes Ereignis</td>
</tr>
<tr>
<td>VAS</td>
<td>visuelle Analogskala</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1 Hintergrund


Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie TANGO beauftragt. Darüber hinaus enthält der Auftrag des G-BA die Prüfung, ob eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien ASPIRE und TANGO angezeigt ist.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

_____________________________
1 Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.
2 Bewertung der nachgereichten Daten (Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene)

In dem vorliegenden Addendum erfolgt die Bewertung der vom pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Daten zu Woche 48 zur Studie TANGO zu antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen unter Berücksichtigung der in die Dossierbewertung zum Auftrag A19-55 eingeschlossenen Studie ASPIRE [1].

2.1 Eingeschlossene Studien

In die vorliegende Bewertung werden die in Tabelle 1 aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool: RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)</th>
<th>Gesponserte Studieb (ja/nein)</th>
<th>Studie Dritter (ja/nein)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ASPIREC</td>
<td>nein</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>204862 (TANGOD)</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Fortführung der bestehenden Therapie  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
d: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Grundsätzlich sind beide Studien für die Fragestellung der vorbehandelten mit HIV-1-infizierten Erwachsenen relevant. Aus dem in Abschnitt 2.2.3 aufgeführten Grund wird für die Ableitung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA die Studie TANGO herangezogen.

Die ausführliche Darstellung und Bewertung der Studie ASPIRE findet sich in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-55.

Studienecharakteristika  
Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studie TANGO für die Nutzenbewertung.
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studiendesign</th>
<th>Population</th>
<th>Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Ort und Zeitraum der Durchführung</th>
<th>Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte</th>
</tr>
</thead>
</table>

a: Fortführung der bestehenden Therapie
c: ≥ 6 Monate vor Screening kontinuierlich mit einer TAF-basierten ART vorbehandelt bzw. nur nach einem Wechsel von TDF auf TAF (aufgrund von Tolerierbarkeits-/Sicherheitsgründen, Zugang zu Arzneimitteln, Vereinfachung der Therapie, nicht aufgrund eines vermuteten oder vorliegenden Therapieversagens) mit einer TAF-basierten ART für ≥ 3 Monate vor Screening behandelt
d: gemessen zu mindestens 2 Zeitpunkten während der 12 Monate vor Screening: einer innerhalb des 6-bis-12-Monatsfensters vor Screening, der andere innerhalb der letzten 6 Monate vor Screening
e: 2 Patientinnen oder Patienten haben nach der Randomisierung an Tag 1 die Studie beendet und keine Medikation erhalten. Die Angaben in den folgenden Tabellen beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Studienmedikation erhalten haben (N = 369).
g: Im Anschluss ist für Patientinnen und Patienten des Interventionsarms sowie Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms bei jeweils vorliegender HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml eine Weiterbehandlung mit bzw. ein Wechsel auf eine Behandlung mit DTG/3TC bis Woche 200 möglich.

3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV 1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofovir-disoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis.
### Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Intervention</th>
<th>Vergleich</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>TANGO</td>
<td>DTG 50 mg/3TC 300 mg (Fixkombination), 1 x täglich oral</td>
<td>Fortführung der bestehenden TAF-basierten ART</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Vorbehandlung**
- gemäß Einschlusskriterien zu Screening Behandlung mit folgendem ART-Regime:
  - TAF-basierte ART seit ≥ 6 Monaten oder
  - bei Wechsel von TDF auf TAF\(^b\): TAF basierte ART seit ≥ 3 Monaten; ein Wechsel von einem PI geboostert mit Ritonavir auf denselben PI geboostert mit Cobicistat und umgekehrt ist erlaubt

**Begleitbehandlung**
Chemoprophylaxe für HIV-assoziierte Erkrankungen nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes

**nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung**
- HIV-Vakzine ≤ 90 Tage vor Screening und während der Studie
- systemische Immunmodulatoren / Immunsuppressiva, Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie ≤ 28 Tage vor Screening und während der Studie
- andere ART-Regime (inklusive Mono- oder Zweifachkombination)
- während der Studie: Hepatitis C-Therapie basierend auf Interferon oder anderen Substanzen mit unerwünschtem Interaktionspotenzial mit der Studienmedikation
- Paracetamol bei Patientinnen und Patienten mit akuter viraler Hepatitis während der Studie
- für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm:
  - Carbamazepine, Oxcarbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin, Rifapentin, Johanniskraut
  - < 2 vor oder < 6 Stunden nach der Studienmedikation: Antazida oder Abführmittel, welche polyvalente Kationen enthalten
  - bei Behandlung mit DTG: Dofetilid, Pilsicainid

\(^a\): Fortführung der bestehenden Therapie
\(^b\): Wechsel von TDF auf TAF nicht aufgrund eines erwarteten oder vorliegenden Therapieversagens, sondern ausschließlich aufgrund von Tolerierbarkeits- / Sicherheitsgründen, Zugang zu Arzneimitteln oder zur Vereinfachung der Therapie

3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; HIV: humanes Immunodefizienzvirus; PI: Proteaseinhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofovirafamid; TDF: Tenofovir-disoproxil

Bei der Studie TANGO handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte Parallelgruppenstudie an antiretroviral vorbehandelten und virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste zu mindestens 2 Zeitpunkten innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening als auch zum Screening < 50 Kopien/ml betragen.

Nach Angaben des pU orientiert sich das Screening nach Resistenzen des HI-Virus an den Empfehlungen des International-Antiviral-Society-USA-Panel [12]. Danach waren Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings oder davor Anzeichen für


Auf Basis der verfügbaren Studienunterlagen lässt sich feststellen, dass es sich bei der Patientenpopulation überwiegend um Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation handelt. So gibt es für den überwiegenden Teil der Patientenpopulation keine Hinweise darauf, dass z. B. aufgrund von Nebenwirkungen eine Umstellung der Therapie indiziert war. Nur 2 Patientinnen und Patienten im DTG/3TC-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (insgesamt < 1 %) gaben zu Screening für die Studie an, das aktuelle Therapieregime nicht gut zu vertragen und hatten damit ggf. eine Umstellungsindikation. Bei diesen Patientinnen und Patienten wäre die Fortführung der bestehenden Therapie dann nicht sinnvoll und entspräche somit nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4 zeigt die Patientencharakteristika in der eingeschlossenen Studie TANGO.
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\(^a\)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Charakteristika</th>
<th>DTG/3TC</th>
<th>Vergleichstherapie(^a)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>TANGO</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Kategorie</td>
<td>N(^b) = 369</td>
<td>N(^b) = 372</td>
</tr>
<tr>
<td>Alter [Jahre], MW (SD)</td>
<td>41 (11)</td>
<td>41 (12)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Geschlecht [w / m], %</td>
<td>7 / 93</td>
<td>9 / 91</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Abstammung, n (%)</td>
<td>weib</td>
<td>296 (80)</td>
<td>289 (78)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>schwarz / afrikanisch-amerikanisch</td>
<td>51 (14)</td>
<td>58 (16)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>asiatisch</td>
<td>13 (4)</td>
<td>13 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>andere</td>
<td>9 (2)</td>
<td>12 (3)</td>
</tr>
<tr>
<td>HIV-1-RNA-Viruslast zu Studienbeginn, n (%)</td>
<td>&lt; 50 Kopien/ml</td>
<td>362 (98)</td>
<td>363 (98)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>≥ 50 Kopien/ml</td>
<td>7 (2)</td>
<td>9 (2)</td>
</tr>
<tr>
<td>CD4(^+)-Zellzahl/mm(^3) zu Studienbeginn, n (%)</td>
<td>&lt; 350</td>
<td>35 (9(^c))</td>
<td>30 (8(^c))</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>≥ 350</td>
<td>334 (91)</td>
<td>342 (92)</td>
</tr>
<tr>
<td>CD4(^+)-Zellzahl/mm(^3) zu Studienbeginn, Median [Min; Max]</td>
<td>682,0 [133; 1904]</td>
<td>720,0 [119; 1810]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>HIV-Krankheitsstatus (CDC-Stadium(^d)) zu Baseline, n (%)</td>
<td>1</td>
<td>255 (69)</td>
<td>259 (70)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2</td>
<td>94 (25)</td>
<td>94 (25)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3 (AIDS)</td>
<td>20 (5)</td>
<td>19 (5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Bestandteile der ART-Vortherapie, n (%)</td>
<td>INI</td>
<td>289 (78)</td>
<td>296 (80)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>NRTI</td>
<td>369 (100)</td>
<td>372 (100)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>NNRTI</td>
<td>51 (14)</td>
<td>48 (13)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>PI</td>
<td>29 (8)</td>
<td>28 (8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Therapiedauer mit aktueller ART vor Studienbeginn [Monate], Median [Min; Max]</td>
<td>17,7 [3,6; 73,7]</td>
<td>18,2 [3,9; 71,2]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Therapieabbruch, n (%)</td>
<td>27 (7(^e))</td>
<td>29 (8(^e))</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Studienabbruch, n (%)</td>
<td>27 (7(^e))</td>
<td>29 (8(^e))</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

\(^a\): Fortführung der bestehenden Therapie
\(^b\): Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
\(^c\): eigene Berechnung
\(^d\): CDC-Klassifikation für HIV-1-Infektion (2014) [14]
\(^e\): Es ist unklar, ob es sich um Therapieabbrüche oder um Studienabbrüche handelt.

3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; ART: antiretrovirale Therapie; CDC: Centers of Disease Control and Prevention; CD4\(^+\): Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DTG: Dolutegravir; HIV: humanees Immundefizienzvirus; INI: Integrase-Inhibitor; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; w: weiblich
Im Wesentlichen sind die demografischen wie auch die klinischen Charakteristika ausgeglichen. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 41 Jahre alt, überwiegend männlich (etwa 92 %) und weiß (etwa 79 %). Das erworbene Immundefizienzsyndrom (AIDS) hatten 5 % der Patientinnen und Patienten. Insgesamt 2 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen, abweichend von den Kriterien für einen Studieneinschluss, eine HIV-1-RNA-Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml zu Studienbeginn auf. Bis Woche 48 brachen in der Studie TANGO weniger als 8 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab.

**Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapiea

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Adequate Erzeugung der Randomisierungssequenz</th>
<th>Verdeckung der Gruppenzuteilung</th>
<th>Behandelnde Personen</th>
<th>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>TANGO</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Fortführung der bestehenden Therapie

3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

**2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

**2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- **Mortalität**
  - Gesamt mortalität

- **Morbidity**
  - AIDS-definierende Ereignisse (Centers-for-Disease-Control-and-Prevention[CDC]-Stadium 3)
  - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und Anzahl Cluster-of-Differentiation-4-positiver Zellen (CD4⁺) als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
  - Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Division of AIDS [DAIDS] Grad 3–4)
  - Abbruch wegen UEs
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (System Organ Class [SOC])
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)
  - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
  - psychiatrische Erkrankungen (SOC)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie TANGO Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Gesamt mortalität</th>
<th>AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)</th>
<th>Virologisches Ansprechen</th>
<th>Virologisches Versagen</th>
<th>CD4⁺-Zellzahl</th>
<th>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</th>
<th>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</th>
<th>SUEs</th>
<th>Abbruch wegen UEs</th>
<th>Schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)</th>
<th>Spezifische UEs</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>TANGO</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Fortführung der bestehenden Therapie
c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Ermüdung (PT, UE), Jahreszeitbedingte Allergie (PT, UE)
d: Endpunkt nicht erhoben

3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CD4⁺: Cluster-of-Differentiation-4-positive; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala
2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte der Studie TANGO.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\textsuperscript{a}

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Endpunkte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtmortalität</td>
</tr>
<tr>
<td>TANGO</td>
<td>N</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\textsuperscript{a} Fortführung der bestehenden Therapie
\textsuperscript{b} Virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4\textsuperscript{+}-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse/Tod“ dargestellt.
\textsuperscript{c} betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Ermüdung (PT, UE), Jahreszeitbedingte Allergie (PT, UE)
\textsuperscript{d} fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
\textsuperscript{e} Endpunkt nicht erhoben

3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4\textsuperscript{+}: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte wird mit Ausnahme der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs als niedrig eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs ergibt sich aus der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

2.2.3 Ergebnisse

Grundsätzlich ist eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ASPIRE und TANGO möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung zur Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) wird allerdings auf eine gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse der Studien TANGO und ASPIRE verzichtet, sondern die Ergebnisse der Studie TANGO herangezogen.
Dies hat folgenden Grund: In die Studie ASPIRE wurden 90 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 89 in die Analysen eingingen. Dies entspricht ca. 12 % der zusammengefassten Population der Studien TANGO und ASPIRE. Bei gemeinsamer Betrachtung der Studien würden aufgrund des deutlich höheren Stichprobenumfangs und der höheren Präzision der Studie TANGO die Ergebnisse somit maßgeblich von der Studie TANGO bestimmt.

Der pU betrachtet beide Studien in den mit seiner Stellungnahme nachgereichten Unterlagen ebenfalls nicht gemeinsam und führt auch keine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien durch. Eine Begründung für sein Vorgehen liefert er nicht.

Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Ergebnisse der Studie TANGO zum Vergleich von DTG/3TC mit der Fortführung der bisherigen Therapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen zu häufigen UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt. Für SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) sind die Tabellen in Anhang A nicht dargestellt, da jeweils keine Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind.

Die Ergebnisse der Endpunkte aus der Studie ASPIRE, für die (verwertbare) Daten vorlagen (siehe Dossierbewertung zum Auftrag A19-55), widersprechen denen aus der Studie TANGO nicht.
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Endpunktkategorie</th>
<th>Studie 1</th>
<th>DTG/3TC</th>
<th>Fortführung der bestehenden Therapie</th>
<th>DTG/3TC vs. Fortführung der bestehenden Therapie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Endpunkt</td>
<td>N Patientinnen und Patienten mit Ereignis (n (%))</td>
<td>N Patientinnen und Patienten mit Ereignis (n (%))</td>
<td>RR [95 %-KI]; p-Wert</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>TANGO</td>
<td>Mortalität</td>
<td>369 1 (0,3)</td>
<td>371 0 (0,0)</td>
<td>3,02 [0,12; 73,80]; 0,499</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtmortalität</td>
<td>369 1 (0,3)</td>
<td>372 0 (0,0)</td>
<td>5,03 [0,24; 104,35]; 0,160</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)</td>
<td>369 344 (93,0)</td>
<td>372 346 (93,0)</td>
<td>0,99 [0,95; 1,04]; 0,790</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>ergänzend: Surrogatendpunkt: virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml)</td>
<td>369 1 (0,3)</td>
<td>372 2 (0,5)</td>
<td>0,51 [0,05; 5,62]; 0,584</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td>
<td>Endpunkt nicht erhoben</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nebenwirkungen</td>
<td>UEs (ergänzend dargestellt)</td>
<td>369 295 (79,9)</td>
<td>371 292 (78,7)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>SUEs</td>
<td>369 20 (5,4)</td>
<td>371 16 (4,3)</td>
<td>1,26 [0,66; 2,39]; 0,480</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)</td>
<td>369 22 (6,0)</td>
<td>371 21 (5,7)</td>
<td>1,05 [0,59; 1,88]; 0,860</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Abbruch wegen UEs</td>
<td>369 13 (3,5)</td>
<td>371 2 (0,5)</td>
<td>6,54 [1,49; 28,80]; 0,013</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)</td>
<td>369 92 (24,9)</td>
<td>371 80 (21,6)</td>
<td>1,15 [0,89; 1,50]; 0,289</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)</td>
<td>369 40 (10,8)</td>
<td>371 41 (11,1)</td>
<td>0,98 [0,65; 1,48]; 0,936</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)</td>
<td>369 49 (13,3)</td>
<td>371 43 (11,6)</td>
<td>1,15 [0,78; 1,68]; 0,485</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)</td>
<td>369 50 (13,6)</td>
<td>371 37 (10,0)</td>
<td>1,35 [0,90; 2,01]; 0,144</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ermüdung (PT, UEs)</td>
<td>369 20 (5,4)</td>
<td>371 3 (0,8)</td>
<td>6,70 [2,01; 22,36]; &lt; 0,001</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Jahreszeitbedingte Allergie (PT, UEs)</td>
<td>369 12 (3,3)</td>
<td>371 3 (0,8)</td>
<td>4,02 [1,14; 14,13]; 0,019</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Fortsetzung)
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapiea (Fortsetzung)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkt</th>
<th>DTG/3TC</th>
<th>Fortführung der bestehenden Therapie</th>
<th>DTG/3TC vs. Fortführung der bestehenden Therapie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N²</td>
<td>Werte Studienbeginn MW (SD)</td>
<td>Änderung zu Woche 48 MW (SE)</td>
</tr>
<tr>
<td>TANGO</td>
<td></td>
<td>k. A. 87,5 (11,32)</td>
<td>1,1 (0,52)d</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)c</td>
<td>369</td>
<td>702,0 (289,2)</td>
<td>23,96 (9,09)e</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Fortführung der bestehenden Therapie
b: eigene Berechnung
c: eigene Berechnung: 95 %-KI asymtotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [15])
d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus

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

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.
Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4+-Zellzahl

Weder für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3) noch für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4+-Zellzahl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie TANGO wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.
**Abbruch wegen UEs**

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von DTG/3TC gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie.

**Spezifische UEs**

Die Methodik zur Auswahl spezifischer UEs ist in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-55 in Abschnitt 2.8.4.3.2 beschrieben.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die genannten Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie

Für die Endpunkte Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von DTG/3TC gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DTG/3TC gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie.

### 2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 35 Jahre / 35 bis < 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Abstammung (weiß / nicht weiß)
- CD4⁺-Zellzahl zu Studienbeginn (< 200 / ≥ 200)

In den nachgereichten Unterlagen liegen zwar Auswertungen zu den genannten Subgruppenmerkmalen vor. Da der statistische Analyseplan zur Studie TANGO nicht vorliegt, ist allerdings unklar, ob die jeweiligen Trennwerte der genannten Subgruppenmerkmale präspezifiziert waren. Daher werden die vorliegenden Subgruppenergebnisse in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.
2.3 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 [16].

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.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Basis der Studie TANGO auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 10).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

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

Abbruch wegen UEs sowie spezifische UEs (Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie)

Die aufgetretenen Ereignisse beim Endpunkt Abbruch wegen UEs waren überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer. Für die spezifischen UEs Ermüdung und jahreszeitbedingte Allergie waren alle aufgetretenen Ereignisse nicht schwer / nicht schwerwiegend. Die genannten Endpunkte werden daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunktkategorie</th>
<th>DTG/3TC vs. Vergleichstherapie</th>
<th>Ableitung des Ausmaßes</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Mortalität</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtmortalität</td>
<td>0,3 % vs. 0 %</td>
<td>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 3,02 [0,12; 73,80]; p = 0,499</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Morbidity</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)</td>
<td>0,5 % vs. 0 %</td>
<td>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 5,03 [0,24; 104,35]; p = 0,160</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ergänzend dargestellt:</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>virologisches Ansprechen</td>
<td>93,0 % vs. 93,0 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 0,99 [0,95; 1,04]; p = 0,790</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>virologisches Versagen</td>
<td>0,3 % vs. 0,5 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 0,51 [0,05; 5,62]; p = 0,584</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CD4⁺-Zellzahl/mm³</td>
<td>Änderung: 23,96 vs. 0,27</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>MD: 23,68 [−1,57; 48,94]; p = 0,066</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</td>
<td>Änderung: 1,1 vs. 1,7</td>
<td>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>MD: −0,5 [−1,9; 0,8]; p = 0,414</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</strong></td>
<td>Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Nebenwirkungen</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>SUEs</td>
<td>5,4 % vs. 4,3 %</td>
<td>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 1,26 [0,66; 2,39]; p = 0,480</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)</td>
<td>6,0 % vs. 5,7 %</td>
<td>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 1,05 [0,59; 1,88]; p = 0,860</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Abbruch wegen UEs</td>
<td>3,5 % vs. 0,5 %</td>
<td>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 6,54 [1,49; 28,80]; RR: 0,15 [0,03; 0,67]; p = 0,013</td>
<td>KL &lt; 0,80</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</td>
<td>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)</td>
<td>24,9 % vs. 21,6 %</td>
<td>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 1,15 [0,89; 1,50]; p = 0,289</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)</td>
<td>10,8 % vs. 11,1 %</td>
<td>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 0,98 [0,65; 1,48]; p = 0,936</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)</td>
<td>13,3 % vs. 11,6 %</td>
<td>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 1,15 [0,78; 1,68]; p = 0,485</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE)</td>
<td>13,6 % vs. 10,0 %</td>
<td>höherer / geringerer Schaden nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>RR: 1,35 [0,90; 2,01]; p = 0,144</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Fortsetzung)
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DTG/3TC vs. Vergleichstherapiea (Fortsetzung)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunktkategorie</th>
<th>DTG/3TC vs. Vergleichstherapiea Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 48 (MW)</th>
<th>Ableitung des Ausmaßesa</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nebenwirkungen</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ermüdung (PT, UE)</td>
<td>5,4 % vs. 0,8 % RR: 6,70 [2,01; 22,36]; RR: 0,15 [0,04; 0,50]e; p &lt; 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</td>
<td>Endpunktikategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KL ≤ 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich</td>
</tr>
<tr>
<td>Jahreszeitbedingte Allergie (PT, UE)</td>
<td>3,3 % vs. 0,8 % RR: 4,02 [1,14; 14,13]; RR: 0,25 [0,07; 0,88]e; p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</td>
<td>Endpunktikategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KL ≤ 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Fortführung der bestehenden Therapie
b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KIo)
d: gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus
e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CD4+: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FDA: Food and Drug Administration; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; KIo: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DTG/3TC vs. Vergleichstherapiea

<table>
<thead>
<tr>
<th>Positive Effekte</th>
<th>Negative Effekte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Ermüdung: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Jahreszeitbedingte Allergie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Fortführung der bestehenden Therapie
3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; vs.: versus
In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte für DTG/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, darunter Anhaltspunkte für einen höheren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Ermüdung, jeweils mit dem Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte HIV-1-infizierte2 Erwachsene ohne Umstellungsindikation ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von DTC/3TC im Vergleich mit der Fortführung der bestehenden Therapie.


2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von DTG/3TC aus der Dossierbewertung A19-55 für Fragestellung 2: Für vorbehandelte HIV-1-infizierte2 Erwachsene ohne Umstellungsindikation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von DTG/3TC im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenz gegen die Klasse der INIs oder 3TC aufweisen.
3 Literatur


7. ViiV Healthcare. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 831: Dolutegravir/Lamivudin (HIV Infektion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-55. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/477/#beschluess in Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].


Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie TANGO)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) sind nachfolgend nicht dargestellt, da jeweils keine Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind.
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>SOC&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</th>
<th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</th>
<th>DTG/3TC N = 369</th>
<th>Fortführung der bestehenden Therapie N = 371</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>PT&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>TANGO</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate UEs</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td>
<td>295 (80)</td>
<td>292 (79)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nasopharyngitis</td>
<td>196 (53)</td>
<td>187 (50)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Infektion der oberen Atemwege</td>
<td>43 (12)</td>
<td>41 (11)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Syphilis</td>
<td>31 (8)</td>
<td>32 (9)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gastroenteritis</td>
<td>24 (7)</td>
<td>13 (4)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bronchitis</td>
<td>13 (4)</td>
<td>16 (4)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pharyngitis</td>
<td>8 (2)</td>
<td>20 (5)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Anale Chlamydeninfektion</td>
<td>8 (2)</td>
<td>12 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate UEs</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td>
<td>92 (25)</td>
<td>80 (22)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diarrhoe</td>
<td>30 (8)</td>
<td>26 (7)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Uebelkeit</td>
<td>15 (4)</td>
<td>7 (2)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate UEs</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</td>
<td>68 (18)</td>
<td>65 (18)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Rueckenschmerzen</td>
<td>21 (6)</td>
<td>28 (8)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Arthralgie</td>
<td>12 (3)</td>
<td>13 (4)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate UEs</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Nervensystems</td>
<td>49 (13)</td>
<td>43 (12)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kopfschmerzen</td>
<td>24 (7)</td>
<td>17 (5)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Psychiatrische Erkrankungen</td>
<td>50 (14)</td>
<td>37 (10)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Angst</td>
<td>17 (5)</td>
<td>9 (2)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schlaflosigkeit</td>
<td>10 (3)</td>
<td>7 (2)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate UEs</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</td>
<td>40 (11)</td>
<td>41 (11)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td>
<td>48 (13)</td>
<td>28 (8)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ermutung</td>
<td>20 (5)</td>
<td>3 (0,8&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</td>
<td>32 (9)</td>
<td>42 (11)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate UEs</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td>
<td>36 (10)</td>
<td>34 (9)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stoffwechsel- und Ernahrungsstorungen</td>
<td>29 (8)</td>
<td>15 (4)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Vitamin D-Mangel</td>
<td>12 (3)</td>
<td>11 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate UEs</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruse</td>
<td>23 (6)</td>
<td>19 (5)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Untersuchungen</td>
<td>17 (5)</td>
<td>16 (4)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate UEs</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</td>
<td>17 (5)</td>
<td>8 (2)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Fortsetzung)
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\textsuperscript{a}
(Fortsetzung)

<table>
<thead>
<tr>
<th>SOC\textsuperscript{b}</th>
<th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis\textsuperscript{a}</th>
<th>DTG/3TC N = 369</th>
<th>Fortführung der bestehenden Therapie N = 371</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>n (%)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gefässerkrankungen</td>
<td>13 (4)</td>
<td>12 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</td>
<td>10 (3)</td>
<td>11 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Immunsystems</td>
<td>16 (4)</td>
<td>5 (1)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Jahreszeitbedingte Allergie</td>
<td>12 (3)</td>
<td>3 (0,8\textsuperscript{c})</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</td>
<td>9 (2)</td>
<td>10 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Augenerkrankungen</td>
<td>7 (2)</td>
<td>11 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Herzerkrankungen</td>
<td>5 (1)</td>
<td>11 (3)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

\textsuperscript{a}: Fortführung der bestehenden Therapie
\textsuperscript{b}: MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
\textsuperscript{c}: eigene Berechnung

3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; 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; UE: unerwünschtes Ereignis
Tabelle 13: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</th>
<th>DTG/3TC N = 369</th>
<th>Fortführung der bestehenden Therapie N = 371</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>SOC</strong>&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>PT</strong>&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>TANGO</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</td>
<td>13 (4)</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Psychiatrische Erkrankungen</td>
<td>7 (2)</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Angst</td>
<td>3 (0,8&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schlaflosigkeit</td>
<td>3 (0,8&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Depression</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Reizbarkeit</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Suizidgedanken</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Suizidversuch</td>
<td>0 (0)</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Untersuchungen</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gewicht erhöht</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>abdominale Beschwerden</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gastroösophageale Refluxerkrankung</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hypoaesthesie oral</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Übelkeit</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Paraesthesie oral</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ermüdung</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Guttartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Adenokarzinom der Lunge</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Nervensystems</td>
<td>2 (0,5&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Aufmerksamkeitsstörungen</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hypoaesthesie</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Paraesthesie</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen des Immunsystems</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Arzneimittelüberempfindlichkeit</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schusswunde</td>
<td>1 (0,3&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;)</td>
<td>0 (0)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Fortsetzung)
### Tabelle 13: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: DTG/3TC vs. Vergleichstherapie\(^a\) (Fortsetzung)

<table>
<thead>
<tr>
<th>SOC(^b) PT(^b)</th>
<th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis (n(%))</th>
<th>Fortführung der bestehenden Therapie (N = 371)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>DTG/3TC (N = 369)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</td>
<td>1 (0,3(^c))</td>
<td>0 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Hypaesthesie im Genitalbereich</td>
<td>1 (0,3(^c))</td>
<td>0 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Genitale Paraesthesie</td>
<td>1 (0,3(^c))</td>
<td>0 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</td>
<td>1 (0,3(^c))</td>
<td>0 (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Pruritus</td>
<td>1 (0,3(^c))</td>
<td>0 (0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\(^a\): Fortführung der bestehenden Therapie
\(^b\): MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
\(^c\): eigene Berechnung

3TC: Lamivudin; DTG: Dolutegravir; 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; UE: unerwünschtes Ereignis