

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.09.2014 übermittelt.

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse für Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

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

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

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

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

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

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

HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM])

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

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

Schwere UE (DAIDS Grad 3-4)

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

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

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

Hautausschlag

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

Psychiatrische Erkrankungen

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)

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

Ergebnisse für Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche

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

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

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

Ergebnisse für Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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