

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die 2 folgenden Fragestellungen für die Nutzenbewertung:

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	eine antiretrovirale Therapie aus 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir)
2	ART-vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
ART: antiretrovirale Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren; NNRTI: nicht nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren

Für die Ableitung eines Zusatznutzens versucht der pU, die Ergebnisse der beiden Dolutegravir-Studien SPRING-1 und SINGLE bei therapienaiven Erwachsenen auf die Zielpopulation der Kinder zu übertragen. Die Studien SPRING-1 und SINGLE sind bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Dolutegravir bei Erwachsenen bekannt. Der

Ansatz des pU, Studienergebnisse für Erwachsene auf Kinder zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung unzureichend, weshalb sich hieraus kein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ableiten lässt:

- Der pU legt keinerlei Daten für therapienaive Kinder im Anwendungsgebiet vor.
- Darüber hinaus zieht der pU für Erwachsene nur solche randomisierten kontrollierten Studien (RCT) heran, die bereits in der Erstbewertung von Dolutegravir A14-08 eingeschlossen wurden. In diesen RCT wurden die Patienten im Vergleichsarm mit der für therapienaive Erwachsene bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Diese entspricht jedoch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder. Analysen zum Vergleich von Dolutegravir im Vergleich zu der für Kinder relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU somit auch für Erwachsene nicht vor.
- Die vom pU vorgelegten Daten sind zudem unvollständig. Im Zuge der Vollständigkeitsprüfung ist beispielsweise eine vom pU selbst durchgeführte RCT bei therapienaiven Erwachsenen zum Vergleich von Dolutegravir mit Darunavir/Ritonavir, jeweils in Kombination mit 2 nukleosidalen Reverse-Transkriptaseinhibitoren (Abacavir + Lamivudin oder Emtricitabin + Tenofovir) aufgefallen. Ein Teil der Patienten wurde in dieser Studie mit einer Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder behandelt. Diese Studie wird vom pU jedoch nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren

Für die Ableitung eines Zusatznutzens versucht der pU, die Ergebnisse der Dolutegravir-Studie SAILING bei vorbehandelten Erwachsenen auf die Zielpopulation der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zu übertragen. Die Studie SAILING ist bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Dolutegravir bei Erwachsenen bekannt.

Für die Übertragung zieht der pU zudem die Ergebnisse einer einarmigen Studie zu Dolutegravir heran, die bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde (Studie IMPAACT [P0193]). In dieser Studie waren insgesamt 23 Patienten in der für das Anwendungsgebiet relevanten Population der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren eingeschlossen. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss lag bei 9 Jahren.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse für Erwachsene auf Kinder zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung durch den pU aus mehreren Gründen unzureichend. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren lässt sich hieraus nicht ableiten. Hierfür sind insbesondere folgende Punkte maßgeblich:

- Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren. Der pU führt für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Dadurch wird beispielsweise eine einarmige Studie bei vorbehandelten Kindern mit Raltegravir nicht berücksichtigt.
- Die Daten der im Anwendungsgebiet vorgelegten einarmigen Studie IMPAACT bei Kindern sind unvollständig. Eine Darstellung aller relevanten Endpunkte zu Woche 48, welche auch für eine Gegenüberstellung mit den 48-Wochen-Ergebnissen der Studie SAILING bei Erwachsenen notwendig ist, liegt nicht vor.
- Im Dossier fehlt die Gegenüberstellung der Patientencharakteristika sowie der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte zwischen der einarmigen Studie IMPAACT bei Kindern und der RCT SAILING bei Erwachsenen. Entsprechend fehlt auch eine kritische Auseinandersetzung mit den zu beobachtenden Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen. Eine solche Auseinandersetzung mit den vom pU vorgelegten Studien spräche gegen eine Übertragung der Studienergebnisse auf Kinder:
 - Die Patientencharakteristika der Kinder in der Studie IMPAACT unterscheiden sich in Bezug auf Ethnie und Krankheitsausprägung teils erheblich von denen der Erwachsenen in der Studie SAILING.
 - Die Übertragung der Therapieeffekte aus der Erstbewertung A14-08 bei Erwachsenen wird durch die vorgelegten Daten nicht gestützt. Beispielsweise unterscheiden sich die Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3–4 (Division of AIDS [DAIDS]) zwischen der Studie IMPAACT und dem Dolutegravir-Arm der Studie SAILING auffällig.
- Der pU zeigt nicht, dass für die Kinder in der Studie IMPAACT Integraseinhibitoren die erste Therapieoption im Sinne einer individuellen antiretroviralen Therapie darstellen. Nur für diese Teilpopulation der vorbehandelten Patienten hatte der G-BA auf Basis der Studie SAILING einen Zusatznutzen von Dolutegravir festgestellt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für diese Fragestellung nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir.

Tabelle 3: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	eine antiretrovirale Therapie aus 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir)	Zusatznutzen nicht belegt
2	ART-vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ART: antiretrovirale Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren; NNRTI: nicht nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.