

## 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 10.02.2014 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind.

Dabei ergeben sich 4 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	<b>Therapienaive Erwachsene</b> nicht ART-vorbehandelte Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	<b>Therapienaive Jugendliche</b> nicht ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	<b>Vorbehandelte Erwachsene</b> ART-vorbehandelte Erwachsene	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	<b>Vorbehandelte Jugendliche</b> ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	
ART: antiretrovirale Therapie		

Der pU schließt sich dem G-BA für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitgehend an, teilt jedoch die Population der vorbehandelten Patienten (Fragestellung 3 und Fragestellung 4) in Patienten mit und ohne Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren (INI) auf. Für die Teilpopulation ohne INI-Resistenzen konkretisiert der pU Raltegravir als Bestandteil der individuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen eingegangen.

### **Ergebnisse für Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene**

In die Bewertung wurden die beiden RCTs SPRING-1 und SINGLE eingeschlossen. In beiden Studien betrug die randomisierte Studienphase 96 Wochen, jeweils gefolgt von einer noch laufenden offenen Phase. Es lagen jeweils Auswertungen nach 48 und nach 96 Wochen vor. Die Nutzenbewertung erfolgte auf Grundlage der Ergebnisse nach 96 Wochen. In beide Studien waren therapienaive, HIV-1 infizierte Erwachsene eingeschlossen.

Die Studie SPRING-1 ist eine Phase-IIb-Studie. Es wurden 103 Patienten in die Studie eingeschlossen. Verglichen wurde Dolutegravir mit Efavirenz, jeweils zusätzlich zu einer Sockeltherapie aus Abacavir (ABC) und Lamivudin (3TC) oder Tenofovir (TDF) und Emtricitabin (FTC).

Bei der Studie SINGLE handelt es sich um eine Phase-III-Studie, in der 844 Patienten entweder zu Dolutegravir oder Efavirenz randomisiert wurden. Die Patienten im Dolutegravirarm erhielten als Sockeltherapie ABC/3TC, diejenigen im Efavirenzarm TDF/FTC.

Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde als niedrig eingestuft, jedoch wurde aufgrund des offenen Designs der Studie SPRING-1 das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für einige Endpunkte dieser Studie als hoch eingestuft.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

In der Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

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

Weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse zeigte sich im Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings traten nur wenige Ereignisse auf. Für das virologische Ansprechen zeigte sich sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dolutegravir. Für die CD4-Zellzahl ergab sich für die Studie SPRING-1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie SINGLE und in der Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Anstieg der CD4-Zellzahl zugunsten von Dolutegravir. Da die Effektrichtung beim an sich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) anders ist als bei den Surrogatendpunkten, ergibt sich in der Gesamtschau der 3 Endpunkte kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber Efavirenz. Allerdings ergibt sich aus dieser

Gesamtschau auch kein Hinweis darauf, dass Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz bedeutsam schlechtere Ergebnisse erzielt.

#### *HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM])*

In der Studie SPRING-1 wurde der Endpunkt SDM nicht erhoben. In der Studie SINGLE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz ist für die HIV-Symptomatik damit nicht belegt.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

##### *European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)*

In der Studie SPRING-1 wurde der Endpunkt EQ-5D nicht erhoben. Für die Studie SINGLE lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

#### ***Nebenwirkungen***

##### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

In der Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz ist für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse damit nicht belegt.

##### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

In der Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir. Es ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Dolutegravir gegenüber Efavirenz aufgrund des Abbruchs wegen unerwünschter Ereignisse.

##### *Schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS)*

Für den Endpunkt zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien, sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Da die Effekte der beiden Studien nicht gleichgerichtet waren, ist insgesamt ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS) nicht belegt.

##### *Erkrankungen des Nervensystems (SOC)*

In der Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir. Dabei zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei den männlichen Patienten bleibt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Dolutegravir erhalten, während es für weibliche Patienten nicht mehr statistisch signifikant ist. Daraus ergibt sich für Männer ein Beleg für einen geringeren Schaden durch Dolutegravir bei Erkrankungen des Nervensystems (SOC). Hingegen ist für

Frauen ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Hautausschlag (PT)*

In der Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir. Es ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Dolutegravir gegenüber Efavirenz für Hautausschlag (PT).

#### *Psychiatrische Erkrankungen (SOC)*

In der Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir. Dieser ist jedoch nur von einer geringfügigen Effektstärke, sodass ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz nicht belegt ist.

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)*

In der Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz ist für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) damit nicht belegt.

### **Ergebnisse für Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche**

Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren lagen keine Daten für einen Vergleich von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir für therapienaive Jugendliche nicht belegt.

### **Ergebnisse für Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene**

In die Bewertung wurde die RCT SAILING eingeschlossen. Die Studie SAILING ist eine Phase-III-Studie und die Studiendauer betrug 48 Wochen. In die Studie wurden 724 vorbehandelte Erwachsene eingeschlossen. In der Studie wurde Dolutegravir mit Raltegravir verglichen, jeweils zusätzlich zu einer individuellen Hintergrundtherapie. Die Festlegung auf Raltegravir hat zur Folge, dass aus der Studie SAILING keine Aussagen über die gesamte Zielpopulation der vorbehandelten Patienten abgeleitet werden können, sondern ausschließlich für Patienten für die ein Integrase-Inhibitor zwangsläufiger Bestandteil eines neuen Therapieregimes ist.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingestuft.

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtmortalität*

Das Ergebnis der Studie SAILING ist nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir 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. Allerdings traten nur wenige Ereignisse auf. Für das virologische Ansprechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dolutegravir. Für die CD4-Zellzahl ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da die Effektrichtung beim an sich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) anders ist als bei den Surrogatendpunkten, ergibt sich in der Gesamtschau der 3 Endpunkte kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber Raltegravir. Allerdings ergibt sich aus dieser Gesamtschau auch kein Hinweis darauf, dass Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir bedeutsam schlechtere Ergebnisse erzielt.

*HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM])*

Der Endpunkt HIV-Symptomatik wurde in der Studie SAILING nicht erhoben. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir ist für die HIV-Symptomatik damit nicht belegt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität***European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)*

Für die Studie SAILING lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

**Nebenwirkungen***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich in der Studie SAILING kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

*Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Studie SAILING kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

*Schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS)*

In der Studie SAILING zeigte sich für den Endpunkt schwere UE Grad 3-4 (DAIDS) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dolutegravir. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dolutegravir gegenüber Raltegravir.

*Erkrankungen des Nervensystems (SOC)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich in der Studie SAILING kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für die über 50-jährigen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dolutegravir, nicht jedoch für die unter 50-jährigen. Damit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Dolutegravir bei über 50-jährigen für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC).

*Hautausschlag (PT)*

Für den Endpunkt Hautausschlag zeigte sich in der Studie SAILING kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

*Psychiatrische Erkrankungen (SOC)*

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigte sich in der Studie SAILING kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)*

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dolutegravir. Dieser ist jedoch nur von einer geringfügigen Effektstärke, sodass ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir nicht belegt ist.

**Ergebnisse für Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche**

Für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren lagen keine Daten für einen Vergleich von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir 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 des Wirkstoffs Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

***Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene***

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Ausmaß: jeweils beträchtlich). Die Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht beeinflusst die Gesamtaussage zum Zusatznutzen dabei nicht. Es ist zu beachten, dass positive Effekte ausschließlich im Bereich der Nebenwirkungen auftreten. Aus den Ergebnissen zur 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 Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz bezüglich dieser Endpunkte bedeutsam schlechtere Ergebnisse erzielt. Insgesamt ergibt sich damit für therapienaive Erwachsene ein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz mit dem Ausmaß beträchtlich.

***Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche***

Für therapienaive Jugendliche lagen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir ist für diese Population daher nicht belegt.

***Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene***

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Ausmaß: gering) und nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Ausmaß: gering). Die Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter beeinflusst die Gesamtaussage zum Zusatznutzen dabei nicht. Es ist zu beachten, dass positive 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 Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir bezüglich dieser Endpunkte bedeutsam schlechtere Ergebnisse erzielt. Insgesamt ergibt sich damit für vorbehandelte erwachsene Patienten, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor Teil der optimierten Therapie darstellt, ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir mit dem Ausmaß gering.

***Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche***

Für vorbehandelte Jugendliche lagen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir ist für diese Population daher nicht belegt.

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

Tabelle 3: Fragestellungen, zweckmäßige Vergleichstherapien sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
2	Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
3	Vorbehandelte Erwachsene <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ a) INI Behandlung angezeigt</li> <li>▪ b) INI Behandlung nicht angezeigt</li> </ul>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ a) Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering</li> <li>▪ b) Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
4	Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren		

INI: Integrase-Inhibitor

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