

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 01.02.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren, die mindestens 3 kg wiegen.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren <sup>b</sup>	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Lopinavir/Ritonavir oder</li><li>▪ Raltegravir oder</li><li>▪ Nevirapin</li></ul>
2	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren <sup>b</sup>	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und 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.  
b. mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Fragestellungen. Abweichend vom G-BA differenziert der pU im Weiteren jedoch nicht zwischen den Populationen der terapienaiven und therapieerfahrenen Kinder. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

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

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Dolutegravir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Für die derzeit laufende RCT ODYSSEY im Anwendungsgebiet sind noch keine Ergebnisse verfügbar.

Da keine RCTs mit verfügbaren Daten vorliegen, hat der pU eine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen durchgeführt. Als weitere Untersuchungen hat er dabei zwei 1-armige Studien zu Dolutegravir (IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2) identifiziert. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt.

Die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dolutegravir geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

### ***Vom pU vorgelegte Daten***

#### *Studie IMPAACT P1093*

Bei der Studie IMPAACT P1093 handelt es sich um eine 1-armige, multizentrische, offene Studie mit Dolutegravir bei HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 18$  Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg. In die Studie wurden sowohl therapienaive als auch mit einer antiretroviralen Therapie (ART) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

#### *Studie ODYSSEY WB-PK1/2*

Die Studie ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine Pharmakokinetik-Substudie der Studie ODYSSEY. Bei der Studie ODYSSEY handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich von Dolutegravir in Kombination mit einer antiretroviralen Hintergrundtherapie mit dem Therapiestandard bei HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 28$  Tagen bis  $< 18$  Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg. Es wurden sowohl therapienaive als auch mit einer ART vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In die Pharmakokinetik-Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 wurden Patientinnen und Patienten aus dem Dolutegravir-Arm der Studie ODYSSEY mit einem Körpergewicht von  $\geq 3$  kg bis  $< 40$  kg eingeschlossen. Es handelt sich bei der Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 somit um eine 1-armige Studie mit Dolutegravir.

***Vorgelegte Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet***

Der pU stellt die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation aus den beiden 1-armigen Studien zu Dolutegravir deskriptiv dar, ohne dabei entsprechend der Fragestellung nach Vorbehandlungsstatus zu differenzieren. Er stellt keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und nimmt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Basierend auf den nicht vergleichenden Daten zu Dolutegravir leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diesen begründet er mit einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer guten Verträglichkeit sowie dem Vorteil der altersgerechten Darreichungsform von Dolutegravir.

Das Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen auf Basis der 1-armigen Studien zu Dolutegravir abzuleiten, ist nicht sachgerecht, da zu keiner der Fragestellungen Daten für einen Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Der pU selbst nimmt an keiner Stelle einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei führt er in seiner Argumentation zum Zusatznutzen unter anderem die hohe antiretrovirale Wirksamkeit von Dolutegravir an. Diese liegt jedoch in einer Größenordnung, wie sie in einem exemplarischen Abgleich mit publizierten Daten auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie möglich scheint.

Der pU hat in seinem Dossier somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Kindern mit HIV-1 Infektion im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren gegenüber den jeweils für die 2 Fragestellungen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgelegt. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren <sup>b</sup>	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lopinavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Raltegravir oder</li> <li>▪ Nevirapin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren <sup>b</sup>	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und 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.  b. mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.