

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2022 übermittelt.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt, da eine Neubewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie ODYSSEY durchgeführt werden soll. Für die Neubewertung soll die gesamte vorhandene Evidenz zu Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ-1 (HIV-1) ab 6 bis < 18 Jahren berücksichtigt werden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahren mit einer HIV-1-Infektion.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
2	therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c
3	therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahren ^b	Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
4	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.

b. die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen

c. 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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); pU: pharmazeutischer Unternehmer

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.

Fragestellungen 1 und 3: therapienaive Jugendliche und Kinder.

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1 infizierten therapienaiven Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren und bei HIV-1 infizierten therapienaiven Kindern ab 6 bis < 12 Jahren vorgelegt. Die Studie ODYSSEY ist für die Nutzenbewertung für therapienaive Jugendliche und Kinder nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 2 und 4: therapieerfahrene Jugendliche und Kinder

Für die Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) und die Fragestellung 4 (HIV-1 infizierte therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahren) ist die Studie ODYSSEY potenziell relevant.

Die Studie ODYSSEY ist eine offene RCT zum Vergleich einer Dolutegravir-basierten antiretroviralen Therapie (ART) mit einer nicht Dolutegravir-basierten ART. Die Patientinnen und Patienten wurden 2 Kohorten zugeteilt. In Kohorte A wurden therapienaive Kinder und Jugendliche randomisiert und in Kohorte B vorbehandelte Kinder und Jugendliche, für die eine Zweitlinien-ART angezeigt war, da sie ein Therapieversagen unter der 1. ART gezeigt hatten. Für Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) und für Fragestellung 4 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Kinder ab 6 bis < 12 Jahren) potenziell relevante Teilpopulationen wurden in Kohorte B eingeschlossen.

Der pU zieht die Studie ODYSSEY nicht für die Nutzenbewertung heran. Er begründet sein Vorgehen damit, dass Dolutegravir bei einem substantiellen Teil der relevanten Studienpopulation nicht gemäß den aktuellen Fachinformationen verabreicht worden sei. Weiter führt der pU aus, dass der Sponsor der Studie die Paediatric European Network for Treatment of Aquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) (PENTA)-Stiftung sei. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass er die Studie finanziell unterstütze, jedoch keinen Zugang zu den Patientendaten habe und somit keine eigenen Analysen durchführen könne.

Das Vorgehen des pU ist im Hinblick auf die nicht-zulassungskonforme Verabreichung von Dolutegravir nachvollziehbar. Nur Kinder und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht wurden in der Studie ODYSSEY von Beginn an gemäß aktueller Zulassung dosiert. Aus der Studie ODYSSEY entspricht deswegen nur eine Teilpopulation unbekannter Größe dem zugelassenen Anwendungsgebiet und somit den Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung. Es ist jedoch vorstellbar, dass für Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) und für Fragestellung 4 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Kinder ab 6 bis

< 12 Jahren) jeweils relevante Teilpopulationen der Studie ODYSSEY operationalisiert werden können. Dies erfordert jedoch Zugriff auf die relevanten Patientendaten.

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1 infizierten vorbehandelten Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren und bei HIV-1 infizierten vorbehandelten Kindern ab 6 bis < 12 Jahren vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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 Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Kinder ab 6 bis < 12 Jahren mit HIV-1 ^b	Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
4	therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahren mit HIV-1 ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.
b. die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen
c. 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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.