

IQWiG-Berichte – Nr. 221

Dolutegravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-08
Version: 1.0
Stand: 12.05.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dolutedgravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

10.02.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-08

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Niemetz, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Kassel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Sarah Mostardt
- Stefanie Reken

Schlagwörter: Dolutegravir, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

Keywords: Dolutegravir, HIV Infections, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
1 1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellungen	11
2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene.....	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.3.2.1 Ergebnisse.....	22
2.3.2.2 Subgruppenanalysen	28
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	31
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	35
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	36
2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren.....	39
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	39
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	39
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	39
2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene.....	40
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	40
2.5.1.1 Eingeschlossene Studien.....	40
2.5.1.2 Studiencharakteristika.....	41
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	47
2.5.2.1 Ergebnisse.....	49
2.5.2.2 Subgruppenanalysen	53

2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	55
2.5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	55
2.5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	57
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien	58
2.6	Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	60
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool	60
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	60
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	60
2.7	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	61
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	62
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	62
2.8.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)	63
2.8.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	63
2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	65
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	67
2.8.2.3.1	Informationsbeschaffung	68
2.8.2.3.2	Studienpool	69
2.8.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
2.8.2.4.1	Studiendesign und Population	70
2.8.2.4.2	Verzerrungspotenzial	70
2.8.2.4.3	Ergebnisse	71
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	75
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	75
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	75
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	75
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	76
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	78
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	78
2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	78

2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	78
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	78
3	Kosten der Therapie	79
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	79
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	79
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	79
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	79
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	81
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	81
3.2.1	Behandlungsdauer	82
3.2.2	Verbrauch	82
3.2.3	Kosten.....	82
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	83
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	83
3.2.6	Versorgungsanteile	83
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	83
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	84
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	84
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	84
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	84
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	85
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	85
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	85
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	86
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	86
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
6	Literatur	90
Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen der Studien zu therapienaiven Erwachsenen.....		93
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studien zu therapienaiven Erwachsenen.....		98

Anhang C – Ergebnisse zu den Nebenwirkungen der Studie zu vorbehandelten Erwachsenen.....	105
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dolutegravir	3
Tabelle 3: Fragestellungen, zweckmäßige Vergleichstherapien sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir	10
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Dolutegravir	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz.....	15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96)	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96).....	17
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz	18
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz....	20
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz	21
Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96), therapienaive Erwachsene	23
Tabelle 14: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96), therapienaive Erwachsene.....	30
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96), therapienaive Erwachsene	33
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz, therapienaive Erwachsene	35
Tabelle 17: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir	40
Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir	42
Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir	43
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48).....	44
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48)	45
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation (Umfang der Vorbehandlung) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48).....	46

Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir.....	46
Tabelle 24: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir .	48
Tabelle 25: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir	48
Tabelle 26: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48), vorbehandelte Erwachsene	50
Tabelle 27: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48), vorbehandelte Erwachsene	54
Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48), vorbehandelte Erwachsene	56
Tabelle 29: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dolutegravir vs. Raltegravir, vorbehandelte Erwachsene	58
Tabelle 30: Fragestellungen, zweckmäßige Vergleichstherapien sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir	61
Tabelle 31: Zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dolutegravir – Festlegung des G-BA und Angaben des pU	62
Tabelle 32: Fragestellungen, zweckmäßige Vergleichstherapien sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir	85
Tabelle 33: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	86
Tabelle 34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	87
Tabelle 35: Häufige UE (im SOC bei ≥ 20 % und im PT bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz.....	98
Tabelle 36: Abbrüche aufgrund von UE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz	99
Tabelle 37: SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz	100
Tabelle 38: Häufige UE Grad 3–4 (DAIDS) (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz	101
Tabelle 39: Häufige UE (bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Dolutegravir vs. Efavirenz	102
Tabelle 40: Abbrüche aufgrund von UE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz	103
Tabelle 41: SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz	103
Tabelle 42: Häufige UE Grad 3–4 (DAIDS) (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz	104
Tabelle 43: Häufige UE (im SOC bei ≥ 10 % und im PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir	105
Tabelle 44: Abbrüche aufgrund von UE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir	106

Tabelle 45: SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir.....	106
Tabelle 46: Häufige UE Grad 3–4 (DAIDS) (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, Gesamtmortalität, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	93
Abbildung 2: Meta-Analyse, AIDS-definierende (CDC Klasse C Ereignisse), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR).....	93
Abbildung 3: Meta-Analyse, virologisches Ansprechen, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	93
Abbildung 4: Meta-Analyse, CD4-Zellzahl, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR).....	94
Abbildung 5: Meta-Analyse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR).....	94
Abbildung 6: Meta-Analyse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR).....	94
Abbildung 7: Meta-Analyse, schwere unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR).....	95
Abbildung 8: Meta-Analyse, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR).....	95
Abbildung 9: Meta-Analyse, Hautausschlag (PT), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	95
Abbildung 10: Meta-Analyse, psychiatrische Erkrankungen (SOC), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR).....	96
Abbildung 11: Meta-Analyse, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	96
Abbildung 12: Meta-Analyse, Subgruppe Ethnie, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	96
Abbildung 13: Meta-Analyse, Subgruppe Geschlecht, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)	97
Abbildung 14: Meta-Analyse, Subgruppe Alter, psychiatrische Erkrankungen (SOC), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR).....	97

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ART	antiretrovirale Therapie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CD4	Cluster of differentiation 4
DRV/r	Darunavir geboostert durch Ritonavir
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus 1
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
MSDF	Missing, switch or discontinuation = failure
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung der MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SDM	symptom distress module
SOC	Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDF	Tenofovir
TLOVR	time to loss of virologic response
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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 10.02.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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	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	Vorbehandelte Erwachsene 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	Vorbehandelte Jugendliche 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 Minstdauer 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 Knochenerkrankungen (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 Knochenerkrankungen (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 ▪ a) INI Behandlung angezeigt ▪ b) INI Behandlung nicht angezeigt	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	▪ a) Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering ▪ b) Zusatznutzen nicht belegt
4	Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren		Zusatznutzen nicht belegt
INI: Integrase-Inhibitor			

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

2.2 Fragestellungen

Die Nutzenbewertung von Dolutegravir wurde gemäß Fachinformation [3] für die Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren durchgeführt.

Dabei ergeben sich 4 Fragestellungen (siehe auch Abschnitt 2.8.2.1), für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Dolutegravir

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	Vorbehandelte Erwachsene 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	Vorbehandelte Jugendliche 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 (siehe Abschnitt 2.8.1 und 2.8.2.1).

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.8.1 sowie 2.8.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Dolutegravir (bis zum 04.12.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Dolutegravir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 27.11.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 26.02.2014)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.1 sowie 2.8.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 5 aufgelisteten Studien SPRING-1 und SINGLE eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ING112276 (SPRING-1)	ja	ja	nein
ING114467 (SINGLE)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dolutegravir stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die Studien ING112276 (SPRING-1) und ING114467 (SINGLE), die im Folgenden SPRING-1 bzw. SINGLE genannt werden. In beiden Studien wurde Dolutegravir direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Efavirenz in Kombination mit Tenofovir [TDF] plus Emtricitabin [FTC] oder Abacavir [ABC] plus Lamivudin [3TC]) verglichen.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SPRING-1	RCT, partiell verblindet (Dosisfindungsstudie: Dolutegravir-Dosierungen doppelblind; Efavirenz offen), parallel, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	Dolutegravir 10 mg (N = 53) ^b Dolutegravir 25 mg (N = 52) ^b Dolutegravir 50 mg (N = 51) Efavirenz 600 mg (N = 52) Jeweils in Kombination mit entweder TDF + FTC oder ABC + 3TC	Screeningphase: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen ^c Follow-up: 4 Wochen	34 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Russland und USA seit 07/2009 Datenschnitt Woche 48: 11/2010 Datenschnitt Woche 96: 09/2011	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 16 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; Mortalität, Nebenwirkungen
SINGLE	RCT, doppelblind, parallel, doubledummy, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	Dolutegravir 50 mg (N = 422) Efavirenz 600 mg (N = 422) Dolutegravir in Kombination mit ABC + 3TC, Efavirenz in Kombination mit TDF + FTC	Screeningphase bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen Gefolgt von einer open-label-Phase bis 144 Wochen	136 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlanden, Rumänien, Spanien und USA seit 02/2011 Datenschnitt Woche 48: 05/2012 Datenschnitt Woche 96: 05/2013	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 48 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; HIV-Symptomatik, Mortalität, Nebenwirkungen
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Die Dosierung in diesem Arm entspricht nicht der deutschen Zulassung. Dieser Arm wird im weiteren Verlauf in den Tabellen nicht mehr dargestellt. c: Nach Woche 96 konnten die Patienten aus den Dolutegravirarmen der Studie in eine open-label Behandlung mit 50 mg Dolutegravir täglich wechseln solange bis Dolutegravir kommerziell verfügbar ist oder die Entwicklung beendet wird. Für Patienten im Efavirenzarm endete die Studie nach 96 Wochen. AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention HIV: humanes Immundefizienzvirus; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
SPRING-1	Dolutegravir 50 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg ^a /200 mg jeweils als Fixkombination einmal täglich	Efavirenz 600 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg ^a /200 mg jeweils als Fixkombination einmal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikation: Barbiturate, Carbamezapine, Glitazone, Glucocorticoide, Modafinil, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (Dolutegravirarm); Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Midazolam, Pimozid, Triazolam und Mutterkornalkaloide (Efavirenzarm)
SINGLE	Dolutegravir 50 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg als Fixkombination einmal täglich + Placebo für EFV/TDF/FTC Fixkombination einmal täglich	Efavirenz 600 mg Tenofovir 300 mg Emtricitabin 200 mg/ (EFV/TDF/FTC) als Fixkombination einmal täglich + Placebo für Dolutegravir + Placebo für ABC/3TC Fixkombination einmal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikation: Induktoren des Enzyms CYP3A4, Inhibitoren der Enzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 sowie deren Isoenzyme und Wirkstoffe, die den Serumspiegel von Dolutegravir senken
a: 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 136 mg Tenofovir bzw. 245 mg Tenofovirdisoproxil 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovir			

Die Studien SPRING-1 und SINGLE waren multizentrisch angelegt und wurden in Australien, Europa und Amerika durchgeführt. In beiden Studien betrug die randomisierte Studienphase 96 Wochen, jeweils gefolgt von einer noch laufenden offenen Phase. Es liegen jeweils Auswertungen nach 48 und nach 96 Wochen vor. Die Nutzenbewertung erfolgte auf Grundlage der Ergebnisse nach 96 Wochen. In die Studien waren therapienaive, HIV-1 infizierte Erwachsene eingeschlossen.

Bei der Studie SPRING-1 handelt es sich um eine partiell verblindete, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-IIb-Studie. Dolutegravir wurde in 3 Studienarmen zu jeweils 10 mg/25 mg oder 50 mg pro Tag verabreicht. In diese Bewertung gehen nur die Patienten aus dem Studienarm ein, in dem zulassungskonform mit 50 mg Dolutegravir (N = 51) täglich behandelt wurde. Die Patienten im Vergleichsarm (N = 52) erhielten Efavirenz. Die Studie war offen hinsichtlich der Einteilung der Patienten zu Dolutegravir oder Efavirenz, nur die täglich verabreichte Dosis Dolutegravir war verblindet. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patienten eine Sockeltherapie entweder aus TDF/FTC oder ABC/3TC. Die Verteilung der Sockeltherapien zwischen den Studienarmen war ausgewogen, knapp 70 % der Patienten in jedem Studienarm erhielten TDF/FTC und gut 30 % erhielten ABC/3TC. In der

Studie wurden die Patienten nach HIV-1 RNA ($\leq 100\ 000$ Kopien/ml oder $> 100\ 000$ Kopien/ml) und nach Sockeltherapie (TDF/FTC oder ABC/3TC) stratifiziert randomisiert.

Die Studie SINGLE ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase III Studie. Die Patienten wurden zu einer Behandlung mit Dolutegravir oder Efavirenz randomisiert. Die Patienten im Dolutegravirarm (N = 422) erhielten als Sockeltherapie ABC/3TC, diejenigen im Efavirenzarm (N = 422) TDF/FTC. Da beide Therapien Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind, kann die Studie SINGLE trotz der ungleichen Verteilung der Sockeltherapien für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Efavirenz wurde als fixe Wirkstoffkombination mit TDF/FTC verabreicht. Die fixe Kombination ist nur für vorbehandelte Patienten zugelassen [4]. Für die Bewertung stellt dies jedoch kein Problem dar, da die entsprechenden Einzelsubstanzen jeweils für therapienaive Patienten zugelassen sind [5-7]. In der Studie wurden die Patienten nach HIV-1 RNA ($\leq 100\ 000$ Kopien/ml oder $> 100\ 000$ Kopien/ml) und nach CD4-Zellzahl (≤ 200 Zellen/ μ l oder > 200 Zellen/ μ l) stratifiziert randomisiert. Die Patienten der Studie SINGLE erhielten zusätzlich zur Studienmedikation täglich Placebo um die Verblindung aufrechtzuerhalten.

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie %		Sockeltherapie %		Therapie- abbrecher n (%)
				Weiße	Nicht- Weiße ^a	TDF+FTC	ABC+3TC	
SPRING-1								
Dolutegravir	51	37 (9)	12 / 88	75	25	67	33	5 (9,8 ^b)
Efavirenz	52	41 (11)	12 / 88	86	14	68	32	10 (19,2 ^b)
SINGLE								
Dolutegravir	422	37 (11)	16 / 84	69	31	0	100	72 (17)
Efavirenz	422	36 (10)	15 / 85	68	32	100	0	109 (26)
a: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Asiaten, Schwarzen / Patienten afrikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohner Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen.								
b: eigene Berechnung								
ABC + 3TC: Abacavir und Lamivudin; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TDF + FTC: Tenofovir und Emtricitabin; w: weiblich								

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich:
Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96)

Studie Gruppe	N	Ausgangsviruslast n (%)		CD4-Zellzahl zu Studienbeginn n (%)		HIV Krankheitsstatus n (%)		
		≤ 100 000 HIV-1-RNA Kopien/ml	> 100 000 HIV-1-RNA Kopien/ml	< 350/μl	≥ 350/μl	Asympto- matisch	Symptomatisch	AIDS
SPRING-1								
Dolutegravir	51	39 (76)	12 (24)	24 ^a (47)	27 ^a (53)	41 (80)	10 (20)	0 (0)
Efavirenz	52	39 (78)	11 (22)	24 ^a (48)	26 ^a (52)	45 (90)	4 (8)	1 (2)
SINGLE								
Dolutegravir	422	280 (68)	134 (32)	220 ^b (53)	194 ^b (47)	342 (83)	54 (13)	18 (4)
Efavirenz	422	288 (69)	131 (31)	221 ^b (53)	198 ^b (47)	350 (84)	52 (12)	17 (4)
a: CD4-Zellzahl-Kategorien: < 300/μl vs. ≥ 300/μl b: eigene Berechnung AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; HIV: humanes Immundefizienzvirus; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; w: weiblich								

Hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ethnie bestanden zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren durchschnittlich zwischen 36 und 41 Jahre alt. In beiden Studien waren deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Der Anteil der Weißen war in beiden Studien deutlich höher als der Anteil der Nicht-Weißen. In Bezug auf die Krankheitsschwere war der weit überwiegende Teil der Patienten asymptomatisch und nur sehr wenige Patienten litten bereits an AIDS.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SPRING-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
SINGLE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der die Studie SPRING-1 als auf Studienebene potenziell hoch verzerrt einschätzt. Er begründet dies mit dem offenen Design der Studie.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.4.1, 2.8.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)
 - Ergänzend dargestellt: Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
 - HIV-Symptomatik (HIV-Symptom Distress Module [SDM])
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (Division of AIDS [DAIDS])
 - Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC])
 - Hautausschlag (preferred term [PT])
 - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
 - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in seinem Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat. Zusätzlich zum Dossier des pU wird in der Nutzenbewertung der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da dieser direkt die in der Indikation bedeutsamen AIDS-definierenden Erkrankungen abbildet. Die Auswahl der Endpunkte wird in Abschnitt 2.8.2.4.3 begründet.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)	Virologisches Ansprechen ^a	CD4-Zellzahl ^a	HIV-Symptomatik (HIV-SDM)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Hautausschlag (PT)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)
SPRING-1	j	j	j	j	n	n	j	j	j	j	j	j	j
SINGLE	j	j	j	j	j	n ^b	j	j	j	j	j	j	j
a: Das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt. b: Daten nicht verwertbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; HIV-SDM: HIV-Symptoms-Distress-Module; j: ja; n: nein; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class)													

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)	Virologisches Ansprechen	CD-4 Zellzahl	HIV-Symptomatik (HIV-SDM)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Hautausschlag (PT)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)
SPRING-1	N	N	N	N	H ^a	- ^b	- ^b	N	H ^c	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c
SINGLE	N	N	N	N	N	H ^d	- ^e	N	N	N	N	N	N	N

a: ITT-Prinzip verletzt: Anteil fehlender Werte in den Behandlungsgruppen 10 % bzw. 22 %.
b: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
c: Subjektiv berichteter Endpunkt in offener Studie.
d: LOCF Auswertung hoch verzerrt; Anteil ersetzter Werte > 25 %)
e: Daten nicht verwertbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3).
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: EuroQol-5D; HIV-SDM: HIV-Symptoms-Distress-Module; H: hoch; ITT: Intention to Treat; LOCF: Last Observation carried forward; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure; N: niedrig; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); TLOVR: Time to Loss of Virologic Response

Im Wesentlichen stimmt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials mit der des pU überein. Eine Abweichung ergibt sich für die offene Studie SPRING-1 beim Endpunkt SUE, der vom pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurde. Die SUE und die in diese Bewertung zusätzlich eingeschlossenen Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) und schwere UE Grad 3-4 (DAIDS) werden als potenziell niedrig verzerrt eingestuft. Der Grund ist, dass diese Endpunkte nicht durchweg auf Basis subjektiver Berichte erhoben werden. Bei subjektiv berichteten Endpunkten (wie zum Beispiel der Lebensqualität oder Abbruch wegen UE), die im Rahmen einer offenen Studie erhoben werden, führt dies zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Darüber hinaus wurde in der Studie SPRING-1 das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CD4-Zellzahl wegen des hohen Anteils fehlender Werte und in der Studie SINGLE das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HIV-Symptomatik wegen des hohen Anteils ersetzter Werte zu Woche 96 als potenziell hoch eingestuft.

2.3.2.1 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Dolutegravir mit Efavirenz bei therapienaiven Erwachsenen mit einer HIV-1 Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In der Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen. Die Abbildungen der Meta-Analysen befinden sich in Anhang A. Durch die meta-analytische Zusammenfassung zweier Studien mit geringem Verzerrungspotenzial ist grundsätzlich die Ableitung von Belegen, z. B. für einen Zusatznutzen von Dolutegravir, möglich. Diese Einschätzung entspricht derjenigen des pU. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96), therapienaive Erwachsene

Endpunktkategorie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56]; 0,506
SINGLE	414	0 (0)	419	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,20]; 0,302
Gesamt					0,74 [0,05; 10,22]; 0,822 ^{a,b}
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)					
SPRING-1	51	1 (2)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56]; 0,522 ^c
SINGLE	414	5 (1,2) ^a	419	5 (1,2) ^a	1,01 [0,30; 3,47]; >0,999 ^c
Gesamt					1,16 [0,37; 3,67]; 0,796 ^{a,b}
Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (< 50 RNA Kopien/ml)					
SPRING-1 ⁱ	51	45 (88,2)	50	36 (72,0)	1,23 [1,00; 1,50]; 0,046
SINGLE ^j	414	319 (77,1)	419	293 (69,9)	1,10 [1,02; 1,20]; 0,020
Gesamt					1,12 [1,04; 1,21]; 0,004 ^{a,b}
Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl (Anzahl/μl)					
SPRING-1	51 ^d	327 ^e (122,3) 338 ^f (162,6)	50 ^d	328 ^e (106,5) 321 ^f (218,9)	17,0 [-65,5; 99,5]; 0,680 ^a
SINGLE	414 ^d	349 ^e (158,2) 324 ^f (205,7)	419 ^d	351 ^e (157,5) 286 ^f (196,0)	43,95 ^g [14,34; 73,55]; 0,004
Gesamt					40,79 [12,98; 68,61]; 0,004 ^{a,b}
Symptomatik					
SPRING-1			Endpunkt nicht erhoben		
SINGLE					
Symptom Bother Score	391 ^d	12,9 ^e (12,03) −1,07 ^h (0,48)	391 ^d	12,8 ^e (12,30) −2,00 ^h (0,48)	0,94 [-0,40; 2,27]; 0,168
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Studie					
SPRING-1			Endpunkt nicht erhoben		
SINGLE			Keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen					
UE					
SPRING-1	51	46 (90,2)	50	46 (92,0)	
SINGLE	414	376 (90,8)	419	394 (94,0)	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96), therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SUE					
SPRING-1	51	7 (13,7)	50	7 (14,0)	0,98 [0,37; 2,59]; 0,968
SINGLE	414	44 (10,6)	419	51 (12,2 ^a)	0,87 [0,60; 1,28]; 0,497 ^c
Gesamt					0,89 [0,62; 1,26]; 0,505 ^{a,b}
Abbruch wegen UE					
SPRING-1	51	2 (3,9)	50	5 (10,0)	0,39 [0,08; 1,93]; 0,249
SINGLE	414	14 (3,4 ^a)	419	52 (12,4)	0,27 [0,15; 0,48]; < 0,001
Gesamt					0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001 ^{a,b}
UE Schweregrad 3-4 (DAIDS)					
SPRING-1	51	9 (17,6)	50	3 (6)	2,94 [0,85; 10,24]; 0,074 ^c
SINGLE	414	57 ^a (13,8 ^a)	419	83 ^a (19,8 ^a)	0,70 [0,51; 0,95]; 0,020 ^c
Gesamt					Heterogenität: Q = 4,87; df = 1; p = 0,027; I ² = 79,5 % ^{a,b}
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
SPRING-1	51	14 (27)	50	21 (42,0)	0,65 [0,38; 1,14]; 0,131 ^c
SINGLE	414	121 (29,2)	419	225 (53,7)	0,54 [0,46; 0,65]; < 0,001
Gesamt					0,55 [0,47; 0,65]; < 0,001 ^{a,b}
Hautausschlag (PT)					
SPRING-1	51	3 (6)	50	6 (12)	0,49 [0,13; 1,85]; 0,320 ^c
SINGLE	414	19 (5)	419	60 (14)	0,32 [0,19; 0,53]; < 0,001 ^c
Gesamt					0,34 [0,21; 0,54]; < 0,001 ^{a,b}
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
SPRING-1	51	10 (19,6)	50	19 (38,0)	0,52 [0,27; 1,00]; 0,049
SINGLE	414	144 (34,8)	419	178 (42,5)	0,82 [0,69; 0,97]; 0,023
Gesamt					0,79 [0,67; 0,94]; 0,007 ^{a,b,k}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
SPRING-1	51	14 (27)	50	12 (24,0)	1,14 [0,59; 2,22]; 0,767 ^c
SINGLE	414	109 (26,3)	419	93 (22,2)	1,12 [0,88; 1,43]; 0,362
Gesamt					1,18 [0,94; 1,48]; 0,150 ^{a,b}

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96), therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung
b: berechnet aus Meta-Analyse
c: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]))
d: Anzahl der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
e: Werte zu Studienbeginn (MW [SD])
f: Werte zu Studienende (MW [SD])
g: Differenz adjustierter Mittelwerte (95%-KI, p-Wert) aus Repeated Measures Mixed Model Analysis-Auswertung der ITT-Population; Der adjustierter Mittelwert ist die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl von Baseline bis Woche 96 in jedem Studienarm mit folgenden Kovariablen: Behandlung, Visite, Baseline plasma HIV-1 RNA-Wert, Baseline CD4-Zellzahl, Behandlung*Visite-Interaktion, Baseline plasma HIV-1 RNA-Wert* Visite-Interaktion und Baseline CD4-Zellzahl*Visite-Interaktion; unstrukturierte Kovarianzmatrix.
h: Änderung zum Studienende (MW [SD]); wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population
i: ausgewertet mit dem TLOVR-Algorithmus
j: ausgewertet mit dem MSDF-Algorithmus
k: Fixed-Effekt-Modell (FEM)
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: European Quality of Life -5 Dimensions; ITT: Intention-To-Treat; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten nur wenige Ereignisse bei der Gesamtmortalität auf und die Ergebnisse unterschieden sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der aus dem virologischen Ansprechen einen Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir ableitet. Die Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) sowie CD4-Zellzahl stellt der pU in Modul 4 seines Dossiers nicht dar.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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 (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

In Anhang B sind die in den Studien am häufigsten aufgetretenen UE, SUE, Abbrüche wegen UE sowie schwere UE Grad 3-4 (DAIDS) dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt SUE zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie SPRING-1 zeigte sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie SINGLE und für die Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir. Zwar wurde der Endpunkt in der Studie SPRING-1 als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daraus ergibt sich jedoch keine Konsequenz für die Bewertung, da die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigte. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Dolutegravir gegenüber Efavirenz.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS)

In der Studie SPRING-1 zeigte sich für den Endpunkt schwere UE Grad 3-4 (DAIDS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie SINGLE zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir. Allerdings zeigte sich für den Endpunkt eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Da darüber hinaus die Effekte der beiden Studien nicht gleichgerichtet waren, ist damit insgesamt ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz für diesen Endpunkt nicht belegt.

Der pU stellt diesen Endpunkt in Modul 4 seines Dossiers nicht dar.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

In der Studie SPRING-1 zeigte sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie SINGLE und für die Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir. Zwar wurde der Endpunkt in der Studie SPRING-1 als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daraus ergibt sich jedoch keine Konsequenz für die Bewertung, da die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigte. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Dolutegravir gegenüber Efavirenz.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der aufgrund der Subgruppenanalysen einen Beleg für einen Zusatznutzen bei Männern ableitet. Die Bewertung der Subgruppen folgt in Abschnitt 2.3.2.2.

Hautausschlag (PT)

In der Studie SPRING-1 zeigte sich für den Endpunkt Hautausschlag (PT) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie SINGLE und für die Meta-Analyse der beiden Studien zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir. Zwar wurde der Endpunkt in der Studie SPRING-1 als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daraus ergibt sich jedoch keine Konsequenz für die

Bewertung, da die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigte. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Dolutegravir gegenüber Efavirenz.

Auch der pU leitet für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ab. Allerdings verwendet er eine abweichende Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC) ergab sich sowohl für die Studie SPRING-1 als auch für die Studie SINGLE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dolutegravir. Zwar zeigte der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,2$). Aufgrund der speziellen Datensituation (das Konfidenzintervall der hochverzerrten unpräzisen Studie (SPRING-1) überdeckt das Konfidenzintervall der präziseren niedrig verzerrten Studie (SINGLE) vollständig) wurde das Poolen der Ergebnisse mittels eines Fixed-Effekt-Modells als adäquat angesehen. Sowohl die einzelnen Studien als auch das Ergebnis der Meta-Analyse zeigten lediglich eine geringfügige Effektstärke (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen [9]), sodass ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir nicht belegt ist.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2.2 Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Vom pU wurden entsprechende Analysen für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte vorgelegt. Subgruppenanalysen für die zusätzlich als relevant eingestuften Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) und schwere UE Grad 3-4 (DAIDS), sowie zum ergänzend dargestellten Surrogatendpunkt CD4-Zellen fehlen daher und konnten aus den vorliegenden Unterlagen auch nicht nachträglich berechnet werden. Auf eine Darstellung der Subgruppenergebnisse zum virologischen Ansprechen wurde daher ebenfalls verzichtet, da dieser ergänzende Surrogatendpunkt nicht isoliert interpretiert werden kann.

Es wurden Subgruppenanalysen zu folgende Merkmalen betrachtet:

- Alter ($< / \geq 36$ Jahre)
- Geschlecht
- Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße)
- Ausgangsviruslast ($\leq 100\,000 / > 100\,000$ HIV-1 RNA Kopien/ml)

Die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale und auch die Trennwerte waren in den Studien jeweils a priori spezifiziert.

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab und bei denen zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorlagen. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen.

Tabelle 14: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96), therapienaive Erwachsene

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Abbruch wg. UE						
Ethnie						
SPRING-1						
Weiß	38	2 (5)	43	4 (9)	0,57 [0,11; 2,92]	
Nicht-Weiß	13	0 (0)	7	1 (14)	0,19 [0,01; 4,15]	
SINGLE						
Weiß	284	13 (5)	285	35 (12)	0,37 [0,20; 0,69]	
Nicht-Weiß	130	1 (0,8)	133	17 (13)	0,06 [0,01; 0,45]	
Gesamt					Interaktion:	0,091 ^b
Weiß					0,39 [0,22; 0,70] ^b	0,001 ^b
Nicht-Weiß					0,08 [0,02; 0,45] ^b	0,004 ^b
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Geschlecht						
SPRING-1						
Männer	45	11 (24)	44	18 (41)	0,60 [0,32; 1,12]	
Frauen	6	2 (33)	6	3 (50)	0,67 [0,17; 2,67]	
SINGLE						
Männer	347	94 (27)	356	202 (57)	0,48 [0,39; 0,58]	
Frauen	67	27 (40)	63	23 (37)	1,10 [0,71; 1,71]	
Gesamt					Interaktion:	< 0,001 ^b
Männer					0,49 [0,40; 0,59] ^b	< 0,001 ^b
Frauen					1,05 [0,70; 1,60] ^b	0,803 ^b
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)						
Alter						
SPRING-1						
< 36 Jahre	23	6 (26)	16	7 (44)	0,60 [0,25; 1,44]	
≥ 36 Jahre	28	4 (14)	34	12 (35)	0,40 [0,15; 1,12]	
SINGLE						
< 36 Jahre	202	76 (38)	215	87 (40)	0,93 [0,73; 1,18]	
≥ 36 Jahre	212	68 (32)	204	91 (38)	0,72 [0,56; 0,92]	
Gesamt					Interaktion:	0,184 ^b
< 36 Jahre					0,90 [0,72; 1,14] ^b	0,382 ^b
≥ 36 Jahre					0,67 [0,46; 0,97] ^b	0,035 ^b
a: eigene Berechnung						
b: berechnet aus Meta-Analyse						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergab sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigte sowohl für die Gruppe der Nicht-Weißen als auch für die Gruppe der Weißen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dolutegravir. Für beide Gruppen ist weiterhin von einem Beleg für einen geringeren Schaden durch Dolutegravir auszugehen. Da sich für die beiden Gruppen keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ergeben und es sich nur um einen Hinweis auf Interaktion handelt, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Bewertung und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ergab sich ein Beleg für 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, dass für Männer weiterhin ein Beleg für einen geringeren Schaden durch Dolutegravir abgeleitet werden kann. Hingegen ist für Frauen ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz für diesen Endpunkt nicht belegt.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. In der Meta-Analyse ist das Ergebnis für die unter 36-jährigen Patienten nicht mehr statistisch signifikant. In der Gruppe der über 36-Jährigen zeigt die Meta-Analyse zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dolutegravir, jedoch ist die Effektstärke lediglich geringfügig (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen [9]), sodass ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir nicht belegt ist. Da sich für die beiden Gruppen keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ergeben und es sich nur um einen Hinweis auf Interaktion handelt, hat das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse keine Konsequenzen für die Bewertung und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Methoden des Instituts erläutert [9].

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt Belege für einen geringeren Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems (SOC) sowie für Hautausschlag (PT).

Effektmodifikationen ergeben sich durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15). In der Gesamtschau wurde dann geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96), therapienaive Erwachsene

Endpunktkategorie Endpunkt	Dolutegravir vs. Efavirenz Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,2 % vs. 0,4 % RR: 0,74 [0,05; 10,22] p = 0,822 ^{c,d}	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)	1,3 % vs. 1,3 % RR: 1,16 [0,37; 3,67] p = 0,796 ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen</i>	78,3 % vs. 70,1 % RR: 1,12 [1,04; 1,21] p = 0,004	
<i>Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl</i>	MWD: 40,79 [12,98; 68,61] p = 0,004	
HIV-Symptomatik (SDM) Symptom Bother Score	-1,0 vs. -2,0 MWD: 0,94 [-0,40; 2,27] p = 0,168	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen		
SUE	11,0 % vs. 12,4 % RR: 0,89 [0,62; 1,26] p = 0,505 ^c	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	3,4 % vs. 12,2 % RR: 0,28 [0,17; 0,49] p < 0,001 ^{c,d} Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
UE Grad 3-4 (DAIDS)	heterogene Ergebnisse ^e	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96), therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dolutegravir vs. Efavirenz Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	29,0 % vs. 52,5 % RR: 0,55 [0,47; 0,65] p < 0,001 ^{c,d}	
Männer	26,8 % vs. 55,0 % RR: 0,49 [0,40; 0,59] ^c p < 0,001 ^c Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
Frauen	39,7 % vs. 37,7 % RR: 1,05 [0,70; 1,60] ^c p = 0,803 ^c	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Hautausschlag (PT)	4,7 % vs. 14,1 % 0,34 [0,21; 0,54] p < 0,001 ^{c,d} Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	33,1 % vs. 42,0 % RR: 0,79 [0,67; 0,94] p = 0,007 ^{c,d}	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o > 0,90 größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	26,5 % vs. 22,4 % RR: 1,18 [0,94; 1,48] ^c p = 0,150	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung d: Berechnung aus Meta-Analyse AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; EQ-5D: European Quality of Life -5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SDM: Symptom Distress Module; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); vs.: versus		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz, therapienaive Erwachsene

Positive Effekte	Negative Effekte
Nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Hautausschlag (PT): Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ▫ Männer: Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	–
EQ-5D: EuroQol 5D; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class)	

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.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

SPRING-1

Rockstroh J, Felizarta F, Maggiolo F, Pulido F, Stellbrink HJ, Tsybakova O et al. Once-daily S/GSK1349572 combination therapy in antiretroviral-naïve adults: rapid and potent 24- week antiviral responses in SPRING-1 (ING112276). J Int AIDS Soc 2010; 13(Suppl 4): O50.

Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. AIDS 2013; 27(11): 1771-1778.

Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. Lancet Infect Dis 2012; 12(2): 111-118.

ViiV Healthcare. A dose ranging trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 infected, therapy naïve subjects (ING112276): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.08.2013 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015>.

ViiV Healthcare. A phase IIb study to select a once daily dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects: protocol summary [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 25.04.2013 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112276#ps>.

ViiV Healthcare. A phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects [online]. In: Pharmnet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

ViiV Healthcare. A phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. 09.04.2009 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010269-21/DE>.

ViiV Healthcare. A phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects (week 48): study no ING112276; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

ViiV Healthcare. A phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects: study no ING112276; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

ViiV Healthcare. ING112276 (SPRING-1 study): post-hoc subgroup analyses [unveröffentlicht]. 2013.

SINGLE

Eron J Jr, Rockstroh J, Pozniak A, Elliott J, Small C, Johnson M et al. Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment-naïve HIV-infected individuals. J Int AIDS Soc 2012; 15(Suppl 4): 121.

ViiV Healthcare. A phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects [online]. In: Pharmnet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

ViiV Healthcare. A phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. 11.11.2010 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020983-39/DE>.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of dolutegravir plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects: study no ING114467; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

ViiV Healthcare. A phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects: study no ING114467; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

ViiV Healthcare. A randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects: result summary [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114467#rs>.

ViiV Healthcare. A trial comparing GSK1349572 50mg plus abacavir/lamivudine once daily to atripla (also called the SINGLE trial): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.07.2013 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015>.

ViiV Healthcare. ING114467 (SINGLE study): post-hoc subgroup analyses [unveröffentlicht]. 2013.

Walmsley S, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. Dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) + abacavir/lamivudine once daily statistically superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz: 48-week results; SINGLE (ING114467) [online]. In: 52nd ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 09.-12.09.2012; San Francisco, USA. [Zugriff: 16.04.2014]. URL: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=e1c18d5b-830f-4b4e-8671-35bcfb20eed5&cKey=af219b7d-2171-46b2-91ef-b8049552c9e5&mKey=%7b6B114A1D-85A4-4054-A83B-04D8B9B8749F%7d>.

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013; 369(19): 1807-1818.

2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Dolutegravir (bis zum 04.12.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Dolutegravir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 27.11.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 26.02.2014)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.1 sowie 2.8.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für therapienaive Jugendliche liegen keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für therapienaive Jugendliche keine Daten vorlegt hat, ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Dolutegravir (bis zum 04.12.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Dolutegravir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 27.11.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 26.02.2014)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.1 sowie 2.8.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 17 aufgeführte Studie SAILING eingeschlossen.

Tabelle 17: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ING111762 (SAILING)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dolutegravir stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die Studie ING111762 (SAILING), die im Folgenden SAILING genannt wird. In der Studie wurde Dolutegravir direkt mit Raltegravir verglichen. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten zusätzlich eine individuelle antiretrovirale Hintergrundtherapie.

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 18 und Tabelle 19 beschreiben die SAILING Studie.

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SAILING	RCT, doppelblind, parallel, doubledummy, multizentrisch	antiretroviral vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten, ohne vorhergehende INI Behandlung und einer Ausgangsviruslast von > 400 Kopien/ml. Darüber hinaus mussten Resistenzen gegen mindestens 2 ART Wirkstoffklassen vorliegen.	Dolutegravir 50 mg ^b (N = 360) Raltegravir 800 mg ^b (N = 364) Jeweils zusätzlich zur optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrund-Therapie	Screeningphase: bis zu 42 Tage Behandlungsphase: 48 Wochen ^b Follow up: 4 Wochen	156 Zentren in Australien, Europa, Nord- und Südamerika, Russland, Südafrika und Taiwan Seit 10/2010 Datenschnitt Woche 48: 02/2013	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 48 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; Mortalität, Nebenwirkungen
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.						
b: Nach Woche 48 konnten die Patienten aus dem Dolutegravirarm in eine open-label-Phase wechseln.						
ART: Antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
SAILING	Dolutegravir 50 mg einmal täglich + Placebo für Raltegravir zweimal täglich Individuelle Hintergrund-Therapie: Die Hintergrundtherapie wurde bereits vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der vorliegenden Resistenzen patientenindividuell festgelegt und dokumentiert. Sie bestand aus mindestens 1 und höchstens 2 aktiven Wirkstoffen. Während der Studie war ein einmaliger Austausch eines Wirkstoffs der Hintergrundtherapie erlaubt, aber nur innerhalb der betreffenden Wirkstoffklasse. Die Anzahl der Patienten ohne bestehende Resistenzen gegen Protease-Inhibitoren zu Studienbeginn, die als Bestandteil der Hintergrundtherapie DRV/r erhalten durften, war auf 170 beschränkt	400 mg Raltegravir zweimal täglich + Placebo für Dolutegravir einmal täglich	Andere als im Hintergrundregime festgelegte antiretrovirale Therapien waren verboten. Weitere nicht erlaubte Medikationen: Zytotoxische Chemotherapie, oder Strahlentherapie, HIV Vaccine, Nevirapin, Barbiturate, Oxcarbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut, Langzeittherapie mit oralen Glucocorticoiden, HCV Therapie, Dofetilid. Eingeschränkte Medikation: Etravirin, systemische Immunmodulatoren (z.B. Interleukin und Interferone) waren bis Woche 48 verboten.
DRV/r: Darunavir/Ritonavir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Bei der Studie SAILING handelt es sich um eine doppelblinde, parallele, doubledummy, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in Ländern Amerikas, Australiens, Europas sowie in Russland, Südafrika und Taiwan durchgeführt. Die randomisierte Studienphase lief über 48 Wochen, gefolgt von einer noch andauernden, offenen Phase. Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse nach 48 Wochen. In die Studie wurden erwachsene HIV-1 positive, vorbehandelte Patienten eingeschlossen.

Die Patienten in der Studie SAILING durften nicht mit INI vorbehandelt sein und mussten Resistenzen gegen mindestens 2 Wirkstoffe aus 2 verschiedenen ART Wirkstoffklassen aufweisen (Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NRTI], Nicht-NRTI [NNRTI], Protease-Inhibitoren [PI], Fusionsinhibitoren oder Chemokin Rezeptorantagonisten). In der Studie wurde Dolutegravir (N = 360) mit Raltegravir (N = 364) verglichen. Raltegravir ist genau wie Dolutegravir ein Wirkstoff aus der Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI). Zusätzlich zur Studienmedikation erhielt jeder Patient eine individuelle Hintergrundtherapie. Die individuelle Hintergrundtherapie wurde von den Ärzten vor der Randomisierung festgelegt. Sie wurde auf Basis der bei einem Patienten bestehenden Resistenzen ausgewählt und musste aus mindestens 1 und höchstens 2 voll wirksamen antiretroviralen Substanzen bestehen. Während der Studie war ein einmaliger Austausch einer Substanz der Hintergrundtherapie aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt, aber nur innerhalb der Wirkstoffklasse. Für Patienten ohne bestehende Resistenzen gegen PI bestand die Einschränkung, dass die Anzahl der Patienten die im Rahmen der Hintergrundtherapie den PI Darunavir (DRV/r) erhielten, a priori auf 170 limitiert wurde. Dies hat jedoch keine

Konsequenzen für die vorliegende Bewertung (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.3). Aufgrund der vorhandenen multiplen Resistenzen gegen antiretrovirale Wirkstoffe aus verschiedenen Wirkstoffklassen kann davon ausgegangen werden, dass bei den untersuchten Patienten ein INI zwangsläufiger Bestandteil des neuen Therapieregimes war. Für diese Patientengruppe kann daher das in der SAILING-Studie gewählte Vorgehen als angemessene Annäherung an eine optimierte individuelle Therapie angesehen werden. Die Konkretisierung hat jedoch 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 INI zwangsläufiger Bestandteil eines neuen Therapieregimes ist.

Stratifiziert wurden die Patienten in der Studie nach:

- HIV-1 RNA ($\leq 50\,000$ Kopien/ml oder $> 50\,000$ Kopien/ml)
- Patienten ohne Resistenzen gegen PI und mit DRV/r als Teil der Hintergrundtherapie versus Patienten ohne DRV/r als Teil der Hintergrundtherapie oder mit Resistenzen gegen PI
- Anzahl der aktiven Wirkstoffe in der Hintergrundtherapie (2 versus < 2)

Die Patienten erhielten zusätzlich zur Studienmedikation täglich Placebo um die Verblindung aufrechtzuerhalten.

Tabelle 20, Tabelle 21 und Tabelle 22 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie %		Therapie- abbrecher n (%)
				Weiße	Nicht-Weiße ^a	
SAILING						
Dolutegravir	360	43 (11)	30 / 70	50	49	68 (19)
Raltegravir	364	43 (10)	34 / 66	48	51	82 (23)
a: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Asiaten, Schwarzen / Patienten afrikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohner Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen. MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich						

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich:

Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48)

Studie Gruppe	N	Ausgangsviruslast		CD4-Zellzahl zu Studienbeginn		HIV Krankheitsstatus		
		n (%)		n (%)		n (%)		
		≤ 100 000 HIV-1-RNA Kopien/ml	> 100 000 HIV-1-RNA Kopien/ml	< 350/μl	≥ 350/μl	Asympto- matisch	Symptomatisch	AIDS
SAILING								
Dolutegravir	360	287 ^a (81)	67 (19)	255 ^a (72)	99 ^a (28)	111 (31)	70 (20)	173 (49)
Raltegravir	364	288 ^a (80)	73 (20)	263 ^a (73)	98 ^a (27)	114 (32)	89 (25)	158 (44)
a: eigene Berechnung								
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; HIV: humanes Immundefizienzvirus; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure								

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation (Umfang der Vorbehandlung) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48)

Studie	Dolutegravir N = 354 n (%)	Raltegravir N = 361 n (%)
SAILING		
ART Vorbehandlung		
Jegliche ART Vorbehandlung	354 (100)	360 (> 99)
1 Regime	0	1 (< 1)
2 Regime	4 (1)	4 (1)
3 Regime	119 (34)	103 (29)
4 Regime	43 (12)	51 (14)
5 Regime	37 (10)	43 (12)
≥ 6 Regime	151 (43)	158 (44)
Vorhandene Resistenzen beim Studienbeginn		
1 Wirkstoffklasse	0	0
2 Wirkstoffklassen	186 (53)	178 (49)
3 Wirkstoffklassen	124 (35)	150 (42)
4 Wirkstoffklassen	40 (11)	30 (8)
5 Wirkstoffklassen	4 (1)	3 (< 1)
ART: antiretrovirale Therapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ethnie bestanden zwischen den Behandlungsarmen keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren durchschnittlich 43 Jahre alt, in beiden Studienarmen waren mehr Männer als Frauen und etwa gleichviele Weiße und Nicht-Weiße Patienten eingeschlossen. Fast die Hälfte der Patienten war bereits an AIDS erkrankt. Die Patienten in der Studie waren schon mehrfach mit einer ART vorbehandelt und wiesen bereits Resistenzen gegen mehrere Wirkstoffklassen auf.

Tabelle 23 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SAILING	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.4.1, 2.8.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)
 - Ergänzend dargestellt: Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
 - HIV-Symptomatik (HIV-Symptom Distress Module [SDM])
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (Division of AIDS [DAIDS])
 - Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC])
 - Hautausschlag (preferred term [PT])
 - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
 - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen (SOC)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in seinem Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat. Zusätzlich zum Dossier des pU wird in der Nutzenbewertung der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da dieser direkt die in der Indikation bedeutsamen AIDS-definierenden Erkrankungen abbildet. Die Auswahl der Endpunkte wird in Abschnitt 2.8.2.4.3 begründet.

Tabelle 24 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 25 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 24: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)	Virologisches Ansprechen ^a	CD-4 Zellzahl ^a	HIV-Symptomatik (HIV-SDM)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Hautausschlag (PT)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	
SAILING	j	j	j	j	n	n ^b	j	j	j	j	j	j	j	

a: Das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.

b: Daten nicht verwertbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3)

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; HIV-SDM: Symptoms-Distress-Module; j: ja; n: nein; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class)

Tabelle 25: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)	Virologisches Ansprechen	CD-4 Zellzahl	HIV-Symptomatik (HIV-SDM)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Hautausschlag (PT)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)
SAILING	N	N	N	N	H ^a	- ^b	- ^c	N	N	N	N	N	N	N

a: ITT-Prinzip verletzt: Anteil fehlender Werte in den Behandlungsgruppen 17 % bzw. 22 %
b: Endpunkt wurde nicht erhoben
c: Daten nicht verwertbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3)

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: EuroQol-5D; HIV-SDM: HIV-Symptoms-Distress-Module; H: hoch; ITT: Intention to Treat; N: niedrig; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class);

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials stimmt im Wesentlichen mit der des pU überein. Der vom pU im Dossier nicht präsentierte Endpunkt CD4-Zellzahl wird wegen fehlender Werte als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

2.5.2.1 Ergebnisse

Tabelle 26 zeigt die Ergebnisse zum Vergleich von Dolutegravir und Raltegravir bei vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1 Infektion. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Bei Vorliegen einer Studie mit geringem Verzerrungspotenzial ist grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen, z. B. auf einen Zusatznutzen von Dolutegravir, möglich. Diese Einschätzung entspricht derjenigen des pU. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

Tabelle 26: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48), vorbehandelte Erwachsene

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dolutegravir		Raltegravir		Dolutegravir vs. Raltegravir
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SAILING					
Mortalität					
Gesamtmortalität	354	0 (0)	361	3 (0,8)	0,15 [0,01; 2,80]; 0,088 ^a
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)	354	10 (2,8)	361	5 (1,4 %)	2,04 [0,70; 5,91]; 0,195 ^a
<i>Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen^b (< 50 RNA Kopien/ml)</i>	354	251 (70,9)	361	230 (63,7)	1,14 [1,04; 1,24]; 0,003
<i>Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl (Anzahl/μl)</i>	294 ^c	254 (207,8) ^d 162 (151,4) ^e	283 ^c	246 (199,0) ^d 153 (143,9) ^e	9,0 [-15,2; 33,2]; 0,470 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					
UE	357	280 (78,4)	362	286 (79,0)	
SUE	357	33 (9,2)	362	42 (11,6)	0,80 [0,52; 1,23]; 0,302
Abbruch wegen UE	357	7 (2,0)	362	13 (3,6)	0,55 [0,22; 1,35]; 0,191
UE Schweregrad 3-4 (DAIDS)	357	35 (9,8) ^f	362	53 (14,6) ^f	0,67 [0,45; 1,00]; 0,049 ^a
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	357	57 (16,0)	362	71 (19,6)	0,81 [0,59; 1,12]; 0,203
Hautausschlag (PT)	357	19 (5,3)	362	18 (5,0)	1,07 [0,57; 2,01]; 0,879 ^a
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	357	40 (11,2)	362	32 (8,8)	1,27 [0,82; 1,97]; 0,292
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	357	51 (14,3)	362	72 (19,9)	0,72 [0,52; 1,00]; 0,048
a: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])) b: ausgewertet mit dem MSDF c: Anzahl der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt 48 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren d: Werte zu Studienbeginn (MW [SD]) e: Änderung zum Studienende (MW [SD]) f: eigene Berechnung AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Mortalität***Gesamtmortalität***

Es traten wenige Ereignisse bei der Gesamtmortalität auf, das Ergebnis der Studie SAILING ist nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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. Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der aus dem virologischen Ansprechen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dolutegravir ableitet. Die Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) sowie CD4-Zellzahl stellt der pU in Modul 4 seines Dossiers nicht dar.

HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM])

Der Endpunkt HIV-Symptomatik, gemessen mit dem SDM, 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. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3. Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

In Anhang C sind die in der Studie SAILING am häufigsten aufgetretenen UE, SUE, Abbrüche wegen UE sowie schwere UE Grad 3-4 (DAIDS) dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt SUE 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Der pU stellt diesen Endpunkt in seinem Dossier nicht dar.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch aufgrund der Subgruppenanalysen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Die Bewertung der Subgruppen folgt in Abschnitt 2.5.2.2.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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 (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen [9]), sodass ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir nicht belegt ist.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt (bei einer Effektstärke gleicher Größenordnung) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

2.5.2.2 Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Vom pU wurden entsprechende Analysen für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte vorgelegt. Subgruppenanalysen für die zusätzlich als relevant eingestuften Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) und schwere UE Grad 3-4 (nach DAIDS) sowie zum ergänzend dargestellten Surrogatendpunkt CD4-Zellen fehlen daher und konnten aus den vorliegenden Unterlagen auch nicht nachträglich berechnet werden. Auf eine Darstellung der Subgruppenergebnisse zum virologischen Ansprechen wurde daher ebenfalls verzichtet, da dieser ergänzende Surrogatendpunkt nicht isoliert interpretiert werden kann.

Es wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen betrachtet:

- Alter ($< / \geq 50$ Jahre)
- Geschlecht
- Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße)
- Ausgangsviruslast ($\leq 50\,000 / > 50\,000$ HIV-1 RNA Kopien/ml)

Die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale und auch die Trennwerte waren in der Studie a priori spezifiziert. Es werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt und bei denen zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorliegen. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher

Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p -Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 27: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48), vorbehandelte Erwachsene

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Dolutegravir		Raltegravir		Dolutegravir vs. Raltegravir	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
SAILING						
Erkrankung des Nervensystems (SOC)						
Alter					Interaktion:	0,048
< 50 Jahre	272	47 (17)	278	49 (18)	0,98 [0,68; 1,41]	0,915
≥ 50 Jahre	85	10 (12)	84	22 (26)	0,45 [0,23; 0,89]	0,022
Ethnie					Interaktion:	0,044
Weiß	181	33 (18)	176	28 (16)	1,15 [0,72; 1,81]	0,560
Nicht-Weiß	175	24 (14)	185	43 (23)	0,59 [0,37; 0,93]	0,023
a: eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ergab sich jeweils ein Beleg auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Ethnie.

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.

In der Gruppe der Weißen ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Bei den Nicht-Weißen zeigte sich zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dolutegravir, jedoch nur von einer geringfügigen Effektstärke (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen [9]), sodass ein größerer / geringerer Schaden von Dolutegravir nicht belegt ist.

Für die Nutzenbewertung wird im Folgenden nur die Effektmodifikation durch das Alter weiter betrachtet, da sich nur für dieses Merkmal unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen ergeben.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.4.2 und 2.8.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Methoden des Instituts erläutert [9].

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.5.2 präsentierte Datenlage ergibt bei vorbehandelten Erwachsenen Hinweise auf einen geringeren Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir für die Endpunkte schwere UE Grad 3-4 (DAIDS) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC).

Eine Effektmodifikation ergibt sich durch das Subgruppenmerkmal Alter.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 28). In der Gesamtschau wurde dann geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für einzelne Patientengruppen ergeben.

Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48), vorbehandelte Erwachsene

Endpunktkategorie Endpunkt	Dolutegravir vs. Raltegravir Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0,8 % RR: 0,15 [0,01; 2,80] p = 0,088 ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) <i>Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen</i> <i>Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl</i>	2,8 % vs. 1,7 % RR: 1,70 [0,62; 4,63] p = 0,303 ^c 70,9 % vs. 63,7 % RR: 1,14 [1,04; 1,24]; p = 0,003 162 vs. 153 MWD: 9,0 [-15,2; 33,2]; p = 0,470 ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen		
SUE	9,2 % vs. 11,6 % RR: 0,80 [0,52; 1,23] p = 0,302	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	2,0 % vs. 3,6 % RR: 0,55 [0,22; 1,35] p = 0,191	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
UE Grad 3-4 (DAIDS)	9,8 % vs. 14,6 % RR: 0,67 [0,45; 1,00] p = 0,049 ^c Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen KI ₀ = 1,00 geringerer Schaden Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48), vorbehandelte Erwachsene (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dolutegravir vs. Raltegravir Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	16,0 % vs. 19,6 % RR: 0,81 [0,59; 1,12] p = 0,203	
Alter (Jahre) < 50	17,3 % vs. 17,6 % RR: 0,98 [0,68; 1,41] p = 0,915	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 50	11,8 % vs. 26,2 % RR: 0,45 [0,23; 0,89] p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,90 geringerer Schaden Ausmaß: gering
Hautausschlag (PT)	5,3 % vs. 5,0 % RR: 1,07 [0,57; 2,01] p = 0,879 ^c	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	11,2 % vs. 8,8 % RR: 1,27 [0,82; 1,97] p = 0,292	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	14,3 % vs. 19,9 % RR: 0,72 [0,52; 1,00] p = 0,048	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o > 0,90 größerer / geringerer Schaden nicht belegt
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) c: eigene Berechnung AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; EQ-5D: European Quality of Life -5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall, KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); vs.: versus		

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 29 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 29: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dolutegravir vs. Raltegravir, vorbehandelte Erwachsene

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	–
nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ▫ Alter ≥ 50 Jahre: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	
DAIDS: Division of AIDS; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class)	

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 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.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

SAILING

Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013; 382(9893): 700-708.

ViiV Healthcare. A phase III randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, both administered with an investigator-selected background regimen over 48 weeks in HIV-1 infected, integrase inhibitor-naïve, antiretroviral therapy-experienced adults [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.08.2010 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-018001-51/ES>.

ViiV Healthcare. A phase III randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, both administered with an investigatorselected background regimen over 48 weeks in HIV-1 infected, integrase inhibitor-naïve, antiretroviral therapy-experienced adults: week 48 results; study no ING111762; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

ViiV Healthcare. A randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, both administered with an investigator-selected background regimen over 48 weeks in HIV-1 infected, integrase inhibitor-naïve, antiretroviral-experienced adults: result summary [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 05.09.2013 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/cede77cb-45b6-49c0-ba5e-10df053f7e19>.

ViiV Healthcare. A study of GSK1349572 versus raltegravir (RAL) with investigator selected background regimen in antiretroviral-experienced, integrase inhibitor-naïve adults (SAILING): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.07.2013 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516>.

ViiV Healthcare. ING111762 (SAILING study): post-hoc subgroup analyses [unveröffentlicht]. 2013.

2.6 Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Dolutegravir (bis zum 04.12.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Dolutegravir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 27.11.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 26.02.2014)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.1 sowie 2.8.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für vorbehandelte Jugendliche liegen keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Tabelle 30 fasst die Resultate zum Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir zusammen.

Tabelle 30: 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 ▪ a) INI Behandlung angezeigt ▪ b) INI Behandlung nicht angezeigt	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	▪ a) Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering ▪ b) Zusatznutzen nicht belegt
4	Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren		Zusatznutzen nicht belegt
INI: Integrase-Inhibitor			

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive Erwachsene ein Beleg für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine INI-Therapie angezeigt ist, ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering. Für vorbehandelte Erwachsene, für die eine INI-Therapie nicht angezeigt ist, sowie Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Gesamtbewertung weicht für Erwachsene von der des pU ab. Der pU beansprucht für therapienaive Erwachsene einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und für vorbehandelte Erwachsene einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.8.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Eine Übersicht über die Vergleichstherapien des G-BA und des pU ist in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dolutegravir – Festlegung des G-BA und Angaben des pU

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Angabe des pU zur Vergleichstherapie
Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	wie G-BA
Therapienaive Jugendliche	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	wie G-BA
Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche	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.	Für ART-vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ohne vorliegende INI-Resistenzen : Raltegravir plus individuelle Hintergrundtherapie (als Konkretisierung der Festlegung des G-BA) Für ART-vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit vorliegenden INI-Resistenzen : wie G-BA.
ART: antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU schließt sich dem G-BA für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitgehend an, benennt jedoch 2 Abweichungen:

- Ergänzen die Daten zu einer alternativen Vergleichstherapie für die Fragestellung zu **therapienaiven Erwachsenen** stellt der pU in einem Anhang zu Modul 4 dar, die er jedoch ausdrücklich nicht in seine Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einbezieht. Diese Daten werden in diesem Bericht nicht weiter kommentiert.
- Für **vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche** unterscheidet der pU Patienten ohne INI-Resistenzen und Patienten mit INI-Resistenzen:
 - Für Patienten ohne INI-Resistenzen konkretisiert er Raltegravir in Kombination mit einer individuellen antiretroviral Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.
 - Für Patienten mit INI-Resistenzen schließt sich der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Die Konkretisierung bzw. Beschränkung auf den Komparator Raltegravir bei Patienten ohne INI-Resistenzen ist nachvollziehbar. Das Vorgehen des pU hat allerdings zur Folge, dass über diese Einschlusskriterien identifizierte Studien nicht mehr die gesamte Zielpopulation der vorbehandelten Patienten abbilden. Der Vergleich von Dolutegravir mit Raltegravir ist ausschließlich für diejenigen Patienten relevant, für die eine Behandlung mit einem INI Teil der optimierten Therapie darstellt. Dies sind Patienten, für die aufgrund der vorhandenen multiplen Resistenzen gegen antiretrovirale Wirkstoffe aus verschiedenen Wirkstoffklassen, ein INI zwangsläufiger Bestandteil eines neuen Therapieregimes ist.

Insgesamt erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auf Grundlage der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Da für Jugendliche auch nach Vorbehandlung die Therapiemöglichkeiten im Vergleich zu denen bei Erwachsenen aufgrund der Zulassung eingeschränkt sind, werden, in Analogie zu therapienaiven Patienten, Erwachsene und Jugendliche getrennt voneinander betrachtet, sodass sich insgesamt 4 Fragestellungen ergeben:

- Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene
- Fragestellung 2: therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren
- Fragestellung 3: vorbehandelte Erwachsene
- Fragestellung 4: vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Die 4 Fragestellungen werden in der Nutzenbewertung jeweils in separaten Abschnitten dargestellt. Die Kommentierung erfolgt im Folgenden für alle 4 Fragestellungen gemeinsam.

2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Dolutegravir bezüglich patientenrelevanter Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten. Hier konkretisiert er für vorbehandelte Patienten ohne INI-Resistenzen Raltegravir in Kombination mit einer individuellen ART als zweckmäßige Vergleichstherapie, wobei sich diese Einschränkung in den Einschlusskriterien nicht mehr findet.

Die Einschlusskriterien des pU entsprechen im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Dolutegravir [3].

Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen in die Bewertung einzuschließen. Diesem Einschlusskriterium wird prinzipiell gefolgt. Beim Vorliegen mehrerer Auswertungszeitpunkte (> 48 Wochen), wird jedoch die primäre Betrachtung

längerer Beobachtungszeiten als sinnvoll erachtet. Dieses Vorgehen deckt sich auch mit den Empfehlungen der Zulassungsbehörde: Gemäß der Einschätzung der EMA reicht zwar eine Studiendauer von 48 Wochen aus, um eine Nichtunterlegenheit bezüglich des virologischen Ansprechens gegenüber einem geeigneten Komparator zu zeigen, nichtsdestotrotz empfiehlt die EMA jedoch die Erhebung von Langzeitdaten (> 2 Jahre), um die Wirksamkeit und Sicherheit auch über einen längeren Zeitraum besser beurteilen zu können [10].

In Bezug auf das Einschlusskriterium Studientypen benennt der pU RCTs. Für vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen hat der pU jedoch keine RCTs identifiziert. Er hat daher eine zweite Suche mit erweiterten Einschlusskriterien durchgeführt, um Studien weiterer Evidenzstufen zu finden. Neben dem Einschlusskriterium zum Studiendesign („klinische Studien jedweden Typs“) verkürzt der pU auch die Minstdauer für Studien auf 24 Wochen. Er begründet die Veränderung der Einschlusskriterien damit, ein umfassendes Abbild der Evidenz erhalten zu wollen. Ferner sollen die Ergebnisse einarmiger Studien dazu dienen, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der vorbehandelten Patienten ohne Resistenzen gegenüber Integrasehemmern auf diejenigen mit Resistenzen zu rechtfertigen. Die resultierenden Schätzer stellten „keine Effektschätzer im eigentlichen Sinne, d.h. zwischen 2 Therapien, dar“, es handele sich stattdessen um „deskriptive Schätzwerte“. Insgesamt wird der Argumentation des pU in der Nutzenbewertung nicht gefolgt:

- Der pU kann über einarmige Studien keine adäquaten wissenschaftlichen Belege dafür bringen, dass die Therapie-Effekte für die relevanten Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Patienten ohne INI-Resistenzen auf Patienten mit INI-Resistenzen übertragen werden können. Effektvariationen sind endpunktspezifisch in beide Therapierichtungen denkbar (größere oder geringere Effektunterschiede gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Als „übertragbar“ sind die Ergebnisse von Studien dann anzusehen, wenn hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier INI-Resistenz) beeinflusst werden [9]. Da die Bestimmung der Effektgröße aber für die Bestimmung des Zusatznutzens (und dessen Ausmaß) eine notwendige Voraussetzung ist, kann in der vorliegenden Nutzenbewertung aus den vom pU vorgelegten Daten auch keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden.
- Die Beschränkung der Mindeststudiendauer auf 24 Wochen ist für die Fragestellung nicht adäquat (siehe oben).

Insgesamt wird den veränderten Einschlusskriterien zur Suche nach anderen Studientypen und der Begründung des pU für diese Veränderung nicht gefolgt.

2.8.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1 und 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die einzuschließenden RCTs gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14 inklusive CONSORT-Flowchart [11]). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die jeweils untersuchte Studienpopulation anhand von demografischen Charakteristika und weiteren, den Krankheitsstatus darstellenden Charakteristika zu beschreiben. Die ausgewählten Charakteristika sind insgesamt ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Endpunkte

Der pU gibt an, die Bewertung der Einzelstudien anhand von patientenrelevanten Endpunkten durchzuführen. Er trifft diesbezüglich eine Vorauswahl und begründet die Relevanz der ausgewählten Endpunkte. Außerdem gibt er für die Mehrheit der ausgewählten Endpunkte 2 Auswertungszeitpunkte an (48 und 96 Wochen). Für die Dossierbewertung wird primär der längst mögliche Beobachtungszeitraum gewählt, sofern diese Auswertung nicht durch zu viele Studienabbrecher maßgeblich verzerrt ist.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in den Abschnitten 2.8.2.4.3 sowie 2.8.2.9.4 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Der pU verwendet für binäre Endpunkte als Effektmaß das Odds Ratio. Die Bestimmung des Zusatznutzens basiert auf dem Effektmaß relatives Risiko (RR). Daher werden sämtliche statistischen Analysen inklusive Subgruppenanalysen (Effektschätzer, Konfidenzintervalle, p-Werte, Heterogenitätstests) für binäre Endpunkte unter Verwendung des relativen Risikos neu berechnet.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt. Der pU gibt jedoch kein formales Testverfahren zum Nachweis von Heterogenität an.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und der Auswahl der Faktoren wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU basiert zum einen die Auswertung von Effektmodifikationen nicht auf den gepoolten Studiendaten, sondern allein auf den Ergebnissen der Interaktionstests in den Einzelstudien. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da die Information der vorliegenden Daten nicht effizient genutzt wird. Zum anderen verwendet der pU für binäre Endpunkte als Effektmaß für die Interaktionstests das Odds Ratio.

Der pU gibt an, Effektmodifikationen für folgende Merkmale zu prüfen;

- Alter ($< / \geq$ 36 Jahre bei therapienaiven Erwachsenen und $< / \geq$ 50 Jahre bei vorbehandelten Patienten)
- Geschlecht
- Ethnie (Weiß / Nicht-Weiß)
- Ausgangsviruslast ($\leq / >$ 100 000 Kopien/ml bei therapienaiven Patienten und $\leq / >$ 50 000 Kopien/ml bei vorbehandelten Patienten)

In dem Dossier des pU wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht. Die Krankheitsschwere geht über das Merkmal Ausgangsviruslast ein. Die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale und auch die Trennwerte waren in den Studien jeweils a priori spezifiziert. Der pU begründet die Wahl der Trennwerte bei Alter und Ausgangsviruslast damit, dies seien die in der Indikation üblichen Subgruppenkategorien bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten. Die CD4-Zellzahl zu Studienbeginn als ein weiteres, in der Indikation übliches, Merkmal zur Charakterisierung der Krankheitsschwere wird vom pU nicht zur Überprüfung von Effektmodifikationen herangezogen. Darüber hinaus betrachtet der pU das Merkmal Ethnie (Weiß / Nicht-Weiß). Da sich die in der Vergangenheit gezeigten Effektmodifikationen jedoch hauptsächlich bei Patienten schwarzafrikanischen Ursprungs zeigten, wäre eine separate Betrachtung dieser Patientengruppe sinnvoll gewesen. Das Merkmal Ethnie wurde dennoch für die Dossierbewertung als relevant erachtet, da in den eingeschlossenen Studien die Subgruppe der „Nicht-Weißen“ jeweils größtenteils aus Patienten schwarzafrikanischer Herkunft bestand und somit etwaige Effektmodifikationen auch bei Betrachtung der Gruppe der „Nicht-Weißen“ zu sehen sein sollten.

Zusammenfassend wird der Auswahl der Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Dossierbewertung gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien zum direkten Vergleich

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich durch. Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich durch. Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum direkten Vergleich sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen, GSK Clinical Study Register und ViiV Healthcare Clinical Study Register durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Dolutegravir identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Zur Identifizierung relevanter Studien zu Dolutegravir für die Subpopulation der vorbehandelten Patienten mit vorliegenden INI-Resistenzen hat der pU eine gemeinsame Suche für den direkten Vergleich und weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung dieser Suche ist bereits in der Prüfung der Recherchen zum direkten Vergleich enthalten.

Die Recherchen des pU zu den weiteren Untersuchungen sind daher ebenfalls geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die identifizierten einarmigen Studien nicht für die Nutzenbewertung im Dossier herangezogen wurden (siehe nachfolgenden Abschnitt 2.8.2.3.2 sowie Abschnitt 2.8.2.1).

2.8.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und Anhang 4-E) des Dossiers.

Der pU schließt in seinen Studienpool 3 RCTs ein (die als weitere Untersuchungen identifizierten Studien gingen auch im Dossier des pU nicht in den Studienpool ein).

Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

Der Studienpool des pU für therapienaive Patienten umfasst die beiden RCTs SPRING-1 und SINGLE. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ebenfalls diese beiden Studien herangezogen.

In der Studie SINGLE wird Dolutegravir in Kombination mit ABC/3TC gegenüber einer Fixkombination aus Efavirenz und TDF/FTC verglichen. Diese Fixkombination der 3 Wirkstoffe ist in Deutschland nicht für die Behandlung therapienaiver Patienten zugelassen [4]. Im Gegensatz dazu sind die 3 einzeln verfügbaren Wirkstoffe Efavirenz [5], FTC [6] und TDF [7] jeweils für die Behandlung therapienaiver Patienten zugelassen. Für die Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Effekte der Einzelsubstanzen denen der Fixkombination entsprechen.

Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

Keine der Studien im Studienpool des pU schloss therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren ein.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene

Für vorbehandelte Patienten zieht der pU die RCT SAILING heran. In die Studie wurden vorbehandelte Erwachsene eingeschlossen. Somit können aus den Ergebnissen keine Aussagen über Jugendliche abgeleitet werden.

Die RCT verglich Dolutegravir mit Raltegravir (ebenfalls ein Wirkstoff aus der Klasse der INI), jeweils zusätzlich zu einer individuellen Hintergrundtherapie. Dadurch, dass Raltegravir fester Bestandteil des Vergleichsarms war, können Aussagen nur zu solchen Patienten abgeleitet werden, für die ein INI zwingender Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist (also einer individuellen antiretroviralen 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).

Darüber hinaus bestand in der Studie für Patienten ohne Resistenzen gegen Protease-Inhibitoren (PI) die Einschränkung, dass die Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Hintergrundtherapie Darunavir (DRV/r) erhielten, a priori auf 170 limitiert war. Demgegenüber durfte bei Patienten mit zu Studienbeginn bereits bestehenden Resistenzen gegen PI, DRV/r unbegrenzt als Teil der individuellen Hintergrundtherapie eingesetzt werden. Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten N = 292 (41 %) DRV/r als Teil

der individuellen Hintergrundtherapie. Etwa die Hälfte dieser Patienten (N = 149; 21 %) wies zu Studienbeginn keine Resistenzen gegen PI auf. Das a priori festgelegte Limit von 170 Patienten wurde also nicht erreicht. Um zu prüfen, ob in der Studie eine Effektmodifikation durch DRV/r vorlag wurde für den Endpunkt virologisches Versagen eine Subgruppenanalyse für das Merkmal DRV/r als Teil der Hintergrundtherapie (DRV/r ja versus DRV/r nein) durchgeführt (zum primär relevanten Endpunkt [AIDS definierende Ereignisse nach CDC Klasse C] lagen solche Subgruppenanalysen nicht vor). Da sich kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen ergab (Interaktionstest: $p = 0,869$), hat die in der SAILING-Studie vorgenommenen Beschränkung des Anteils der Patienten mit DRV/r als Teil der Hintergrundtherapie keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Zusammenfassend wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Studie SAILING für vorbehandelte Erwachsene, für die ein INI Bestandteil einer individuellen Therapie ist, herangezogen.

Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Keine der Studien im Studienpool des pU schloss vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren ein.

2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.8.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU stellt das Studiendesign und die Patientencharakteristika der Studien dar, die er für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir einschließt. Die Angaben sind umfassend und nachvollziehbar.

2.8.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird mit einer Ausnahme gefolgt: Bei der Fragestellung 1 zu therapie-naïven Erwachsenen stuft der pU das Verzerrungspotenzial der offenen Studie SPRING-1 auf Studienebene bereits als hoch ein. Dementgegen wird die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung zunächst als niedrig verzerrt beurteilt. Bei subjektiv berichteten Endpunkten wird dann das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial – in Übereinstimmung mit dem pU – als hoch eingestuft. Das betrifft alle berücksichtigten Endpunkte (siehe

nachfolgenden Abschnitt 2.8.2.4.3) bis auf die SUE (die nicht allein auf subjektiven Kriterien basieren) und die in diese Bewertung zusätzlich eingeschlossenen Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) und schwere UE Grad 3-4 (DAIDS).

2.8.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.8.2.1 und 2.8.2.2 erwähnt, wurden die Endpunkte, die der pU in seinem Dossier heranzieht, bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Morbidität

- Virologisches Ansprechen: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt.

Das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung werden die beiden Messwerte zum Virologischen Ansprechen und die CD4-Zellzahl Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe 2.8.2.9.4).

Der pU legt in Modul 4 zwei verschiedene Auswertungen des virologisches Ansprechens (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) vor: Bei den therapienaiven Patienten wurde die Studie SPRING-1 nach dem Time to Loss of Virologic Response Algorithmus (TLOVR) und die Studie SINGLE nach dem Missing, Switch or Discontinuation = Failure Algorithmus (MSDF) ausgewertet. Die TLOVR und MSDF Analysearten unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten und der Definition des virologischen Ansprechens bzw. Versagens. In Modul 5 lagen zur SPRING-1-Studie auch Ergebnisse zu einem MDF (Missing or Discontinuation = Failure Algorithmus) Algorithmus vor, der neben dem TLOVR a priori geplant war. Der MDF Algorithmus unterscheidet sich vom MSDF-Algorithmus dahingehend, dass hier keine Angaben zum Umgang mit ART-Therapiewechsler gemacht werden. Dieser Unterschied wäre nur problematisch, wenn in den Studien ein Wechsel der ART-Therapie unterschiedlich häufig eintrat. In beiden Studien waren diese Raten gering. Das Ergebnis der SPRING-1-Studie nach MDF zeigt eine leicht geringere Ansprechrate für Dolutegravir und einen geringeren Unterschied zwischen den Gruppen als das Ergebnis nach TLOVR. Insgesamt wirkten sich diese unterschiedlichen Analysearten jedoch nicht bedeutend auf das Ergebnis der Meta-Analyse aus. Daher wird die Meta-Analyse der Studien SPRING-1 (TLOVR) und SINGLE (MSDF) aus Modul 4 für die ergänzende

Darstellung herangezogen. Für vorbehandelte Patienten wurden die Ergebnisse nach MSDF zur Studie SAILING vom pU präsentiert und gehen in die Nutzenbewertung ein.

- Resistenzen gegenüber Integrasehemmern / Resistenzen gegenüber NRTI, NNRTI oder PI: nicht eingeschlossen

Der pU begründet den Einschluss der Endpunkte über die direkte Patientenrelevanz der Endpunkte zu Resistenzen und verweist auf den Beschluss des G-BA zu Rilpivirin. Diese Endpunkte stellen jedoch Laborparameter dar, für die der pU keine Unterlagen zum Nachweis der Validität als Surrogatendpunkte vorlegt. Ein vermindertes Therapieansprechen durch beobachtete Resistenzen würde aber über den Endpunkt „virologische Ansprechen“ mit erfasst werden.

- HIV-Symptomatik gemessen mit dem Symptom Distress Module (SDM): eingeschlossen

Der pU legt Ergebnisse zum Symptom Distress Module (SDM, auch als HIV-Symptom-Index bezeichnet) vor. Der SDM ist ein validiertes Instrument, das die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items abbildet [12]. Entgegen dem pU, der den SDM der Endpunktkategorie Lebensqualität zuordnet, wird der SDM in der Kategorie Morbidität dargestellt.

Der pU präsentiert 2 Operationalisierungen: den Symptom Count, der die Anzahl der vorhandenen Symptome angibt und den Symptom Bother Score, der nach Beeinträchtigung des Patienten durch die jeweiligen Symptome gewichtet ist. Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen, da so die erhobene Information zur Beeinträchtigung durch die Symptomatik berücksichtigt wird. Die Beeinträchtigung durch ein spezifisches Symptom wird über eine Skala von 0 bis 4 Punkten ermittelt (das Symptom: - beeinträchtigt mich nicht; - beeinträchtigt mich ein bisschen, - beeinträchtigt mich; - beeinträchtigt mich sehr). Der Symptom Bother Score kann Werte im Bereich von 0 (keine Symptome) bis 80 (maximale Belastung durch die Symptome) annehmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über das generische Instrument European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D): nicht eingeschlossen

Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht aus 5 Einzeldomänen (Beweglichkeit / Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeit, Schmerzen / körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) sowie einer visuellen Analogskala (VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt. Jeder einzelnen Dimension ordnen Patienten mittels einer Bewertungsskala eine von 3 Ausprägung funktionaler Beeinträchtigung zu (keine Probleme, einige Probleme, starke bzw. extreme Probleme).

Der pU legt folgende Analysen des EQ-5D vor: zum einen mittlere Änderungen des Summenscores auf Basis aller 5 Domänen des EQ-5D, zum anderen die mittlere Änderungen der VAS (im Dossier „Thermometer Score“ benannt). Die Auswertung des EQ-5D

Summenscores kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als Nutzenparameter interpretiert werden. Der VAS des EQ-5D beruht auf einer einzigen Frage und ist alleine nicht geeignet, das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: eingeschlossen
- Unerwünschte Ereignisse die zum Studienabbruch führten: eingeschlossen
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: teilweise eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 eine Reihe von Nebenwirkungen in der Kategorie „unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse“ dar. Dies sind: gastrointestinale Störungen, Verdachtsfälle für Hypersensitivitätsreaktionen, Hautausschlag, hepatobiliäre Störungen, renale Störungen, Torsade de Pointes, ZNS Störungen, psychiatrische Störungen, Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, kardiovaskuläre Störungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Neoplasmen. Die Auswahl trifft der pU auf Basis der Fachinformationen der Intervention und Vergleichstherapien. Das Vorgehen wird für die Nutzenbewertung nicht übernommen. Stattdessen werden zum einen die in den Studien häufiger aufgetretenen UE aufgelistet. Zum anderen werden die Ergebnisse zu spezifischen UE speziell dargestellt, sofern sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Die in die Nutzenbewertung einbezogenen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse umfassen:

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)
- Hautausschlag (PT)

In Modul 4 operationalisiert der pU Hautausschlag als Anteil der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) des nach MedDRA „bevorzugten Terms“ (Preferred Term, PT) „Hautausschlag“ im Rahmen der Studie bis zum Auswertungszeitpunkt gemeldet wurde. In dieser Operationalisierung wurden laut pU auch „alle anderen Arten mit dem Term ‚Hautausschlag‘ innerhalb der System Organ Class ‚Störungen der Haut und des Unterhautgewebes‘ zusammengefasst“. Darüber hinaus finden sich keine näheren Angaben zur Zusammenstellung der PTs in Modul 4 und der pU begründet sein Vorgehen nicht. Diesen Endpunkt hatte der pU in dieser Operationalisierung für seine Studien post hoc ausgewertet. Daher finden sich keine Angaben zur konkreten Liste der PT in Modul 5. Eine Übersicht der

MedDRA Terms, die aufgrund dieser Angaben zur Operationalisierung infrage kommen, konnte nicht klären, ob ein weiter gefasstes Konstrukt der Hautausschläge umfassend abgebildet wurde. Für die Nutzenbewertung wird daher der einzelne, spezifische PT „Hautausschlag“ [engl. Rash] herangezogen.

Zusätzlich berücksichtigte Endpunkte

Morbidität

- AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)

Dieser Endpunkt bildet das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche ab [13]. Er setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi-Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in diesem Endpunkt zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant. Auch die EMA empfiehlt ergänzend zu den in der vorliegenden Indikation etablierten Surrogatparametern (virologisches Ansprechen, CD4-Zellzahl) die Erhebung krankheits-spezifischer klinischer Ereignisse und hält dabei die CDC-Klassifizierung für geeignet [10].

- CD4-Zellzahl: ergänzend dargestellt

Der pU bezeichnet die CD4-Zellzahl in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) als validierten Surrogatendpunkt für den Immunstatus des Patienten, verzichtet jedoch auf die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, da er ihnen im Vergleich zum virologischen Ansprechen nur geringe Bedeutung beimisst. Die CD4-Zellzahl ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung werden die beiden Messwerte zum Virologischen Ansprechen und die CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe 2.8.2.9.4).

Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse Grad 3–4 (DAIDS AE Grading Table)

Die schweren UE Grad 3-4 (DAIDS) [14] überlappen sich teilweise mit anderen Auswertungen der Nebenwirkungen (SUE, SOC-Auswertungen). Eine zusätzliche Betrachtung wird dennoch als sinnvoll erachtet, da die schweren UE (erfasst durch die Grade 3-4 der DAIDS Skala) die Patienten definitionsgemäß besonders beeinträchtigen und damit patientenrelevant sind.

Kommentar zur Auswertungsperiode

Für therapienaive Patienten liegen in Modul 4 Auswertungen der Studien SPRING-1 und SINGLE nach 48 und nach 96 Wochen vor. Der pU berücksichtigt die verfügbare Evidenz für die jeweils längste Behandlungsdauer, gibt jedoch an, dass die vorgelegten Studienergebnisse

jedoch auch schon nach 48 Wochen Behandlungsdauer als patientenrelevant anzusehen seien und in die Bewertung einfließen sollten. Für die Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse nach 96 Wochen herangezogen. Dies ist auch mit den Empfehlungen der EMA kongruent, die für therapienaive Patienten die Erhebung von Langzeitdaten (> 2 Jahre) empfiehlt, um Wirksamkeit und Schaden besser beurteilen zu können [10].

Für vorbehandelte Patienten erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Ergebnisse nach 48 Wochen, da für die relevante Studie SAILING keine längeren Beobachtungen vorliegen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionsterme in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.41 ff des Dossiers dar. Wo notwendig, wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt.

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dolutegravir herangezogen.

2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dolutegravir herangezogen.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) die einarmigen Studien VIKING-PILOT und VIKING-3 vor. In diese Studien wurden vorbehandelte HIV-1 positive Erwachsene mit Resistenzen gegen INI eingeschlossen. VIKING-PILOT und VIKING-3 sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da weder ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt wird, noch sie zum Nachweis der Übertragbarkeit von Effekten bei vorbehandelte Patienten ohne INI Resistenz auf vorbehandelte Patienten mit INI Resistenz verwendet werden können. Siehe auch Abschnitt 2.8.2.1. Die Studien VIKING-PILOT und VIKING-3 werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir herangezogen. Sie werden im Folgenden nicht weiter kommentiert.

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagesicherheit der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können die Kategorien Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, die zur Ableitung dieser Kategorien angewendet wird, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [9].

Der pU schätzt die Ergebnisse der von ihm herangezogenen Studien als von hoher Qualität ein. Alle eingeschlossenen RCT hätten ein niedriges Verzerrungspotenzial und für nicht vorbehandelte Patienten liege eine Meta-Analyse vor. Somit geht er für die Ergebnisse zum Zusatznutzen von dem höchsten Evidenzgrad aus. Er leitet Belege und Hinweise ab.

Der pU weicht damit von seiner eigenen Einschätzung in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) ab, wo er die RCT SPRING-1 auf Studienebene als potenziell hoch verzerrt einstuft.

In der Nutzenbewertung wurde die offene Studie SPRING-1 auf Studienebene als potenziell niedrig verzerrt eingestuft. Die Einschätzung des pU hinsichtlich des Verzerrungspotenzials bei einzelnen Endpunkten der Studie SPRING-1 weicht von derjenigen in der Nutzenbewertung ab, da er auch SUE als hoch verzerrt einstuft. Dagegen wurden für nicht subjektiv berichtete Endpunkte (dies betrifft neben SUE auch die in diese Bewertung zusätzlich eingeschlossenen Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse] und schwere UE Grad 3-4 [DAIDS]) die Ergebnisse als potenziell niedrig verzerrt angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die Angaben des pU zur Validität der Endpunkte sind mit Ausnahme der Patientenrelevanz aller Endpunkte nachvollziehbar (das virologische Ansprechen stellt einen Surrogatendpunkt dar, siehe Abschnitt 2.8.2.9.4).

Die Angaben zur Evidenzstufe der einarmigen Studien werden nicht weiter kommentiert, da sie weder für die Ableitung von Therapieeffekten herangezogen werden, noch für den Nachweis der Übertragbarkeit geeignet sind (siehe Abschnitt 2.8.2.1).

2.8.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für **therapienaive Erwachsene** in der Gesamtschau einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dolutegravir ab. Er gründet diese Einschätzung auf die Analysen der Endpunkte Viruslast < 50/ml, Gesamtrate UE, UE die zum Studienabbruch führten, Hautausschlag, hepatobiliäre Störungen und ZNS Störungen.

Auf der Basis des Ergebnisses zu den Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse leitet der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab, da die Ereignisse, die unter der

Kategorie „unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen“ zusammengefasst würden, Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads umfassen (auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden hinzu gezählt). Da Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, schwerere Ereignisse gewesen seien, handele es sich hierbei um die Kategorie von schweren Komplikationen oder Nebenwirkungen. Aus den Angaben im Dossier kann nicht in Gänze nachvollzogen werden, welchen Schweregrad diese Ereignisse hatten. Bei denjenigen Patienten die wegen eines UE abbrachen, bei denen eine Zuordnung zu einem Schweregrad möglich war, war der Anteil derjenigen mit UE Grad ≤ 2 (DAIDS) jedoch fast doppelt so hoch wie der Anteil derjenigen mit UE Grad 3-4 (DAIDS). Allerdings lassen Mehrfachzählungen nur eine eingeschränkte Interpretation dieser Daten zu. Aufgrund der Gesamtraten lassen sich ebenfalls keine Rückschlüsse darüber ziehen, ob Patienten mit SUE oder UE Grad 3-4 (DAIDS) auch die Therapie abgebrochen haben. Für die Dossierbewertung wird der Endpunkt als nicht schwerwiegend eingestuft.

Der pU diskutiert zusätzlich die Verwertbarkeit der Interaktionstests beim virologischen Ansprechen (biologische Plausibilität beim Merkmal Ethnie unter Beachtung des zeitlichen Trends nach 48 Wochen zusätzlich zu 96 Wochen; Stichprobengröße; multiples Testen), die aber bei der Darstellung weiterer Ergebnisse nicht mehr zur Anwendung kommt und daher hier nicht weiter kommentiert wird.

Für **vorbehandelte Erwachsene** leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dolutegravir ab. Er stützt diese Einschätzung auf seine Ergebnisse zu den Endpunkten Viruslast < 50 Kopien/ml, Resistenzen gegen Integrasehemmer, ZNS Störungen in der Altersgruppe der über 50-jährigen und bei Nicht-Weißen sowie auf Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes.

Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) als der direkt patientenrelevante Endpunkt herangezogen und somit werden die Ergebnisse zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl nur ergänzend dargestellt. Die Studie SPRING-1 wurde auf der Ebene einiger Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Diese Einschätzung wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Für therapienaive Patienten wird wegen der geringen Effektstärke für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) kein Zusatznutzen abgeleitet.

Die aufgrund dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir ist Abschnitt 2.7 der Bewertung zu entnehmen.

2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dolutegravir eingesetzt.

2.8.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.5.2 und 4.5.3) des Dossiers.

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

Der pU legt im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ 2 einarmige Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel an vorbehandelten Patienten vor (VIKING-PILOT und VIKING-3) vor. Da diese Studien in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.8.2.7), wird auch die Begründung des pU nicht weiter kommentiert.

2.8.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Virologisches Ansprechen

Der pU macht in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) Angaben zu dem Endpunkt virologisches Ansprechen. Zum Nachweis der Validität des virologischen Ansprechens beruft sich der pU auf die Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung von Rilpivirin [15], in welcher der Surrogatendpunkt Viruslast (operationalisiert als virologisches Ansprechen) als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft wurde. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Surrogatparameter „virologisches Ansprechen“ ergänzend dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) vorliegen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekt an, dass Dolutegravir laut Fach- und Gebrauchsinformation in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung der Infektion mit dem HIV-1 bei erwachsenen Patienten und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren angewendet wird [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert für Dolutegravir einen Vorteil gegenüber anderen INI, da es bei der Einnahme weniger Einschränkungen gebe (die Einnahme ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme).

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Der pU unterscheidet die GKV-Zielpopulation in therapienaive und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren. Er begründet dies damit, dass der Anteil der Kinder und Jugendlichen unter den HIV-Infizierten bei weniger als einem Prozent liegt [16]. Damit sei eine gesonderte Betrachtung nicht notwendig.

Therapienaive Patienten Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Ausgehend von den Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) zu den jährlichen Neuinfektionen für die Jahre 2009 bis 2012 [17-20] geht der pU von jährlich 3000 neu diagnostizierten Personen mit HIV aus. Dies setzt er auch für 2014 an. Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist, d. h. laut pU sind 2610 GKV-Patienten jährlich therapienaiv.

Vorbehandelte Patienten Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Zur Ermittlung der Anzahl vorbehandelter Patienten zieht der pU die Angaben des RKI aus dem Jahr 2012 heran. Zu den 78 000 Patienten mit HIV/AIDS [20] addiert der pU 3000 neu diagnostizierte Personen mit HIV und zieht 500 an HIV Verstorbene ab. Damit ergeben sich aus Sicht des pU 80 500 HIV-Infizierten im Jahr 2013. Abzüglich der nicht diagnostizierten Patienten (14 000 [20]) lebten nach der Schätzung vom pU somit circa 66 500 Menschen im Jahr 2013 mit einer diagnostizierten HIV-Infektion. Davon erhalten nach Angaben des RKI 75 bis 80 % eine antiretrovirale Therapie [16]. Somit ergeben sich laut pU circa 51 500 HIV-Patienten mit ART vorbehandelt und davon 44 805 gesetzlich krankenversichert.

Da die Dosierung von Dolutegravir bei Vorbehandelten davon abhängig ist, ob bei den zu Behandelnden eine INI-Resistenz besteht, weist der pU zur GKV-Zielpopulation separat in Patienten mit und ohne INI-Resistenz aus. Der pU zieht zur Ermittlung des Anteils mit INI-Resistenz 2 Patientendatenbanken heran: die AREVIR-Datenbank der Virologie der Universität zu Köln und die Berliner Qualitätssicherungs-Dokumentationsdatenbank. Er geht davon aus, dass jeder Patient, der in der Vortherapie jemals einen INI verabreicht bekommen hat, resistent gegenüber der Klasse der INI ist. Die so ermittelten Anteile (16,1 % und 28,2 %) zieht der pU für die Spezifizierung der Zielpopulation jedoch nicht heran, sondern legt den Anteil der Patienten, die gegen INI resistent sind, auf 15 % fest und orientiert sich somit an der Auswertung der Kölner Datenbank. Der pU hält die Kölner Datenbank (N = 11 561 versus N = 2876 der Berliner Qualitätssicherungs-Dokumentationsdatenbank) wegen ihrer Größe für repräsentativer. Weiterhin führt er die Differenz vorwiegend auf regionale Unterschiede zurück. Aufgrund der Annahme, dass jeder Patient, der in der Vortherapie jemals einen INI verabreicht bekommen hat, resistent gegenüber der Klasse der INI ist, geht der pU von einer Überschätzung aus. Er nimmt an, dass der Anteil der Patienten, der resistent gegenüber der Klasse der INI ist, bei 15 % liegt. Demnach haben 38 084 der vorbehandelten Patienten keine INI-Resistenz; 6721 der vorbehandelten Patienten sind gegen INI resistent.

Insgesamt beziffert der pU die GKV-Zielpopulation bestehend aus therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit 47 415 (45 900 bis 48 900) für das Jahr 2013, wobei sich die Spanne aus dem Anteil der therapierten HIV-Patienten ergibt (in Höhe von 75 bis 80 %).

Bewertung des Instituts

Das Vorgehen zur Bestimmung der therapienaiven Patienten stellt eine Unterschätzung dar, da der pU ausschließlich die Inzidenz heranzieht. Es ist möglich, dass auch Personen aus der Gruppe der bisher nicht behandelten Patienten (circa 15 000 [16,19]) sowie der noch nicht diagnostizierten Patienten (14 000) mit einer ART-Initialtherapie beginnen. Laut Dossievorlage ist jedoch als Zielpopulation die Anzahl an Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Die Anzahl der therapienaiven Patienten in der Zielpopulation ist nicht plausibel, da der pU die Patienten ausschließt, die bislang nicht diagnostiziert sind. Laut Dossievorlage ist jedoch als Zielpopulation die Anzahl an Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Die durch den pU vorgenommene Spezifizierung der Patientenanteile mit bzw. ohne INI-Resistenz ist nicht nachvollziehbar. Es fehlt der Nachweis, ob die beiden Datenbanken mit den dort vorherrschenden Therapieoptionen repräsentativ sind bzw. inwieweit damit die Anteile von Patienten mit bzw. ohne INI-Resistenz bestimmt werden können. Die Festsetzung des Anteils der Resistenten auf 15 % ist nicht nachvollziehbar, da eine Berechnung mittels der ausgewiesenen Anteile der Vorbehandelten (16,1 % und 28,2 %) möglich wäre und die vorhandene Unsicherheit abbilden würde.

Dass der pU bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren unterscheidet ist nachvollziehbar.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Aufgrund der derzeitigen Überlebensraten und der damit geringen Anzahl von Todesfällen geht der pU von einem Anstieg der Prävalenz aus. Diese Angabe ist plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist dem Abschnitt 2.7 zu entnehmen. In der Nutzenbewertung werden differenzielle Aussagen zur Patientengruppe Vorbehandelter getroffen, i. e. zu solchen, bei INI-Behandlung angezeigt ist und solchen Vorbehandelten, bei denen keine INI-Behandlung angezeigt ist. Aussagekräftige Angaben zu Patientenzahlen in den entsprechenden Gruppen liegen nicht vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für therapienaive erwachsene Patienten legt der G-BA Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Der pU macht ausschließlich Angaben zu den Kosten von Efavirenz und verzichtet – auch beim zu bewertenden Arzneimittel – auf eine Angabe zu den Kosten von den 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI).

Für therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren legt der G-BA Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Wie bereits erwähnt stellt der pU für jugendliche Patienten aufgrund des geringen Anteils an der GKV-Zielpopulation keine getrennte Analyse dar.

Für vorbehandelte erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren legt der G-BA eine individualisierte antiretrovirale Therapie (ART) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest (siehe Abschnitt 2.2). Der pU bezieht sich auf die aktuelle Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [21] und operationalisiert eine individualisierte ART mit dem Therapieregime von 2 NRTI plus einem dritten Partner. Da die Kosten für 2 NRTI sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel (Dolutegravir) als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, macht der pU zu den Kosten der 2 NRTI keine Angaben, sondern ausschließlich zu den Kosten möglicher dritter Partner. Mit Hilfe einer Auswertung von TherapyWatch Paneldaten von 883 Patienten [22] hat der pU die 4 häufigsten dritten Partner ermittelt und ihre Kosten angegeben.

Der Argumentation des pU, dass die Operationalisierung der individualisierten ART in der Leitlinie begründet sei, kann in der Leitlinie nicht nachvollzogen werden. Nichtsdestotrotz kann die Operationalisierung der individualisierten ART (2 NRTI plus einen dritten Partner) inhaltlich aufgrund der Dossierbewertung A13-25 (Elvitegravir – Fixkombination) akzeptiert werden. Somit werden die Kosten für 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga einbezogen. Hierzu werden beispielhaft bei den vorbehandelten Erwachsenen die Kosten für die Kombinationen Tenofovir/Emtricitabin sowie Lamivudin/Zidovudin als Spanne aufgezeigt. Bei den jugendlichen vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Abacavir/Lamivudin und Lamivudin/Zidovudin als Spanne aufgezeigt. Bei den jugendlichen therapienaiven Patienten ab 12 Jahren werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Abacavir/Lamivudin aufgezeigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [3,23-26].

Die Behandlungsdauer für die vom Institut beispielhaft ausgewählten Nukleosid-/Nukleotidanaloga ist für Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin sowie von Lamivudin/Zidovudin kontinuierlich und beträgt 365 Tage.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [3,23-26]

Tenofovir/Emtricitabin sowie Lamivudin/Zidovudin werden zweimal täglich eingenommen. Abacavir/Lamivudin wird einmal täglich eingenommen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dolutegravir sowie für die dritten Partner Efavirenz, Darunavir plus Ritonavir, Atazanvir plus Ritonavir und Raltegravir sind plausibel und geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2014 wieder.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit ermittelte das Institut für Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin sowie Lamivudin/Zidovudin ebenfalls die Kosten mit Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2014. Für Tenofovir/Emtricitabin betrug der Apothekenverkaufspreis 2454,85 € für eine Packung à 90 Tabletten, mit Rabatten von 1,80 € und 117,36 €. Für Abacavir/Lamivudin betrug der Apothekenverkaufspreis 2302,1 € für eine Packung à 90 Tabletten, mit Rabatten von 1,80 € und 207,34 €. Für Lamivudin/Zidovudin betrug der Apothekenverkaufspreis 534,32 € für eine Packung à 60 Tabletten, mit Rabatten von 1,80 € und 24,84 €.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt an, dass zwischen Dolutegravir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme zusätzlicher Leistungen bestehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient von Dolutegravir, Efavirenz, Darunavir/Ritonavir, Raltegravir und Atazanavir/Ritonavir sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Tenofovir/Emtricitabin betragen 9472,52 €, für Abacavir/Lamivudin 8488,12 € und für Lamivudin/Zidovudin 6176,77 €.

Der pU stellt Jahrestherapiekosten für 4 verschiedene dritte Partner dar. Ihre Jahrestherapiekosten liegen zwischen 4477,41 € und 12 597,57 €.

3.2.6 Versorgungsanteile

Für das Jahr 2014 geht der pU von einem Versorgungsanteil bei Dolutegravir von 3 % der GKV-Zielpopulation aus (im Jahr 2015 von 5 % und im Jahr 2016 von 9 %).

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Gemäß Definition der Zielpopulation in der Dossiervorlage kommen neben inzidenten Fällen auch prävalente, bisher therapienaive Patienten sowie prävalente noch nicht diagnostizierte Patienten für einen ART-Therapiebeginn in Frage. Demnach ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation um 25 230 Patienten zu erweitern. Grundsätzlich sind die Angaben des pU eher eine Unterschätzung.

Bei der Angabe der Jahrestherapiekosten fehlen die Angaben für individuelle Hintergrundtherapie sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel, als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei den Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind sowohl für die therapienaiven als auch für die vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ausschließlich die Kosten für die dritten Partner angegeben. Dies spiegelt aber nur ein Teil der Jahrestherapiekosten dar. Aufgrund dessen gibt das Institut zusätzlich die Kosten für 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga mit an. Die vom pU ermittelten Kosten für die dritten Partner werden als Spanne angegeben.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.8, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Dolutegravir und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus erscheinen umfassend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dolutegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 32 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 32: 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 ▪ a) INI Behandlung angezeigt ▪ b) INI Behandlung nicht angezeigt	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	▪ a) Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering ▪ b) Zusatznutzen nicht belegt
4	Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren		Zusatznutzen nicht belegt

INI: Integrase-Inhibitor

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 33: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Dolutegravir	47 415 (45 900–48 900) ^a	Der pU geht von 2610 ^a therapienaiven Patienten aus. Aus Sicht des Instituts können auch die bisher nicht behandelten Patienten und die noch nicht diagnostizierten Patienten mit einer ART-Initialtherapie beginnen. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren, da der Anteil der Kinder und Jugendlichen unter den HIV-Infizierten sehr gering ist.
davon: therapienaive Patienten	2610 ^a	Die Angabe des pU zu den vorbehandelten Patienten ist in ihrer Größenordnung plausibel. Es liegen keine aussagekräftigen Angaben zu den Patientenzahlen vor, bei denen eine INI-Behandlung angezeigt ist.
vorbehandelte Patienten	44 805 ^a	
▪ INI Behandlung angezeigt	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
▪ INI Behandlung nicht angezeigt		
a: Angaben des pU ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; INI: Integrase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Für therapienaive erwachsene Patienten legt der G-BA Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Der pU macht ausschließlich Angaben zu den Kosten von Efavirenz und verzichtet ohne Begründung auf eine Angabe zu den Kosten von den 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI).

Das Institut bezieht zusätzlich die Kosten für 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga ein. Hierzu werden beispielhaft bei den vorbehandelten Erwachsenen die Kosten für die Kombinationen Tenofovir/Emtricitabin sowie Lamivudin/Zidovudin als Spanne aufgezeigt. Bei den jugendlichen vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Abacavir/Lamivudin und Lamivudin/Zidovudin als Spanne aufgezeigt. Bei den jugendlichen therapienaiven Patienten ab 12 Jahren werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Abacavir/Lamivudin aufgezeigt.

Tabelle 34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Dolutegravir + 2 NRTI	therapienaive erwachsene Patienten		10 720,29 ^a + (6176,77–9472,52) ^b	Die Angaben des pU zu den Kosten für Dolutegravir und Efavirenz sind plausibel. Die Kosten für die Kombination von 2 NRTI fehlten. Das Institut gibt beispielhaft bei den therapienaiven Erwachsenen die Kosten für Tenofovir/Emtricitabin sowie Lamivudin/Zidovudin an. Bei den jugendlichen Patienten ab 12 Jahren werden beispielhaft die Kosten für Abacavir/Lamivudin angegeben.
Efavirenz + 2 NRTI (Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin)	therapienaive erwachsene Patienten		4477,41 ^a + (9472,52 oder 8488,12) ^b	
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin	therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren		10 720,29 ^a + 8488,12 ^b	
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren		4477,41 ^a + 8488,12 ^b	
Dolutegravir + individualisierte Hintergrundtherapie	vorbehandelte erwachsene Patienten	INI Behandlung angezeigt	(10 720,29 ^c –21 440,59 ^d) ^a + (6176,77–9472,52) ^b	Die Angaben des pU zu den Kosten für Dolutegravir und für den dritten Partner sind plausibel. Die Kosten für die Kombination von 2 NRTI fehlten. Das Institut gibt beispielhaft die Kosten für Tenofovir/Emtricitabin sowie Lamivudin/Zidovudin an. Bei den jugendlichen Patienten ab 12 Jahren werden beispielhaft die Kosten für Abacavir/Lamivudin und Lamivudin/Zidovudin ^e angegeben.
		INI Behandlung nicht angezeigt	(10 720,29 ^c –21 440,59 ^d) ^a + (6176,77–9472,52) ^b	
individualisierte ART	vorbehandelte erwachsene Patienten	INI Behandlung angezeigt	(4477,41–12 597,57) ^a + (6176,77–9472,52) ^b	
		INI Behandlung nicht angezeigt	(4477,41–12 597,57) ^a + (6176,77–9472,52) ^b	
Dolutegravir + individualisierte Hintergrundtherapie	vorbehandelte jugendliche Patienten ab 12 Jahren		(10 720,29 ^c –21 440,59 ^d) ^a + (6176,77–8488,12) ^b	
individualisierte ART	vorbehandelte jugendliche Patienten		(4477,41–12 597,57) ^a + (6176,77–8488,12) ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

a: Angaben des pU
b: Schätzungen des Instituts
c: ohne vorliegende INI-Resistenz
d: bei vorliegende INI-Resistenz
e: Bei der Kostenberechnung für Lamivudin/Zidovudin wird von einem täglichen Verbrauch von Lamivudin 300 mg / Zidovudin 600 mg ausgegangen.
ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; INI: Integrase-Inhibitor; NRTI: Nukleosid-/Nukleotidanaloga; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Dolutegravir sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion hat.

*Eine **Kontraindikation** liegt nur dann vor, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vorliegt oder bei gleichzeitiger Anwendung mit Dofetilid.*

*Was die **Dosierung** anbelangt, enthält die Fachinformation abgesehen von Patienten mit einer dokumentierten oder klinisch vermuteten Integrase-Resistenz, die Dolutegravir zweimal täglich, vorzugsweise zusammen mit einer Mahlzeit erhalten sollen, keine weiteren Angaben zu einer erforderlichen Dosisanpassung bei besonderen Patientengruppen. Im Falle einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) wird jedoch darauf hingewiesen, dass Dolutegravir aufgrund der fehlenden Daten bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden ist.*

***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen** für die Anwendung, die in der Fachinformation festgehalten sind, betreffen neben den allgemeinen, für antiretrovirale Substanzen typische, Hinweise folgende Gebiete:*

• **Integrase-Inhibitor-Resistenz**

Bei der Entscheidung, Dolutegravir bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz anzuwenden, sollte berücksichtigt werden, dass die Aktivität von Dolutegravir beträchtlich eingeschränkt ist, wenn eine Integrase-Mutation Q148 in Kombination mit mehr als 2 der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I vorliegt

• Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden

• Arzneimittelwechselwirkungen

o Im Falle einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten Faktoren vermieden werden, die zu einer Reduktion der Dolutegravir-Exposition führen. Dazu zählt die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Dolutegravir-Exposition reduzieren (z. B. magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, eisen- und calciumhaltige Ergänzungsmittel, Multivitaminpräparate und Enzym-induzierende Mittel, Tipranavir/Ritonavir, Rifampicin und bestimmte Antiepileptika).

o Bei gleichzeitiger Gabe von Metformin hat zudem eine engmaschige Kontrolle und eine etwaige Dosisanpassung von Metformin zu erfolgen

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 03.04.2014 [Zugriff: 14.04.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-861/VerfO_2014-01-23.pdf.
3. ViiV Healthcare. Tivicay 50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 25.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb, Gilead. Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 15.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Teva. Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gilead. Emtriva 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Gilead. Viread 245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
10. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 25.02.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003460.pdf.
11. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med 2004; 141(10): 781-788.
12. Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. J Clin Epidemiol 2001; 54(Suppl 1): S77-S90.
13. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelmann RL. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992; 41(RR-17): 1-19.

14. Division of AIDS. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events: version 1.0 [online]. 08.2009 [Zugriff: 15.04.2014]. URL: http://rsc.tech-res.com/document/safetyandpharmacovigilance/table_for_grading_severity_of_adult_pediatric_adverse_events.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
16. Robert Koch-Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland [online]. 30.05.2011 [Zugriff: 17.12.2013]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 21/2011). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/21_11.pdf?blob=publicationFile.
17. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2009: Datenstand 1. März 2010. Berlin: RKI; 2010. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2009.pdf?blob=publicationFile.
18. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2010: Datenstand 1. März 2011 Berlin: RKI; 2011. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2010.pdf?blob=publicationFile.
19. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2011: Datenstand 1. März 2012. Berlin: RKI; 2012. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2011.pdf?blob=publicationFile.
20. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2012: Datenstand 1. März 2013. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2012.pdf?blob=publicationFile.
21. Deutsche Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion: AWMF-Register-Nr.: 055-001; Version 04.1 2012 [online]. 22.2.2012 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch-Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV-Infektion.pdf>.
22. Pre-treated patients (total minus naive) and latest MAT: market shares (ll) excl sw tolerability [online]. In: Therapywatch. [Zugriff: 09.01.2014]. URL: <http://rptherapywatch.com>.
23. MSD Sharp & Dohme. ISENTRESS 400mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 15.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Janssen. PREZISTA 800mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 30.10.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

25. Bristol-Myers Squibb. REYATAZ 150 mg/- 200 mg/- 300 mg: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 15.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

26. Bristol-Myers Squibb. SUSTIVA 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 17.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

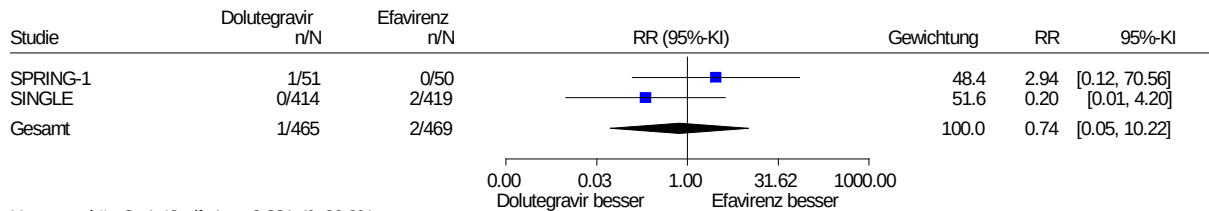
Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen der Studien zu therapienaiven Erwachsenen

Meta-Analysen – therapienaive Erwachsene

Dolutegravir vs. Efavirenz

Gesamtmortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



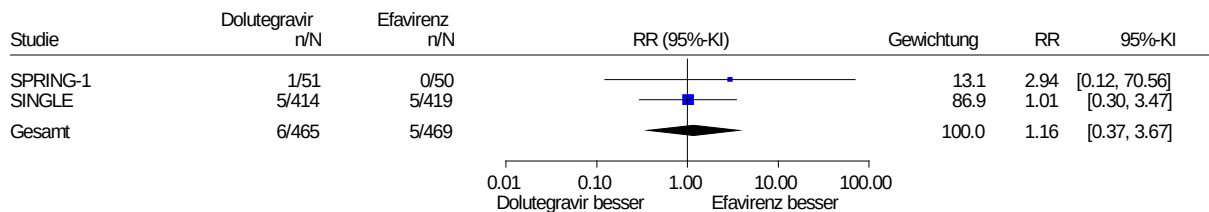
Heterogenität: $Q=1.43$, $df=1$, $p=0.231$, $I^2=30.2\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.23$, $p=0.822$, $\text{Tau}=1.042$

Abbildung 1: Meta-Analyse, Gesamtmortalität, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



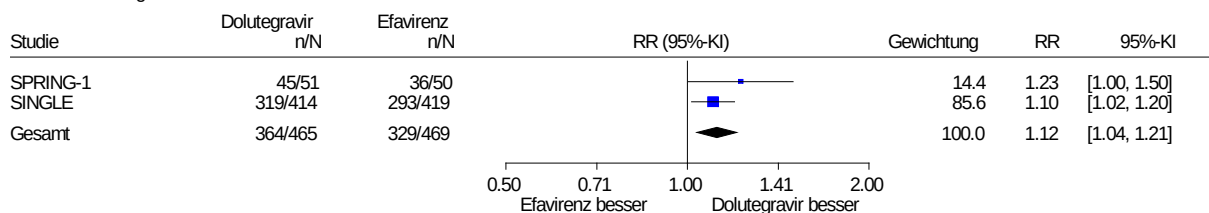
Heterogenität: $Q=0.38$, $df=1$, $p=0.539$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.26$, $p=0.796$, $\text{Tau}=0$

Abbildung 2: Meta-Analyse, AIDS-definierende (CDC Klasse C Ereignisse), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz

Virologisches Ansprechen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.94$, $df=1$, $p=0.333$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=2.91$, $p=0.004$, $\text{Tau}=0$

Abbildung 3: Meta-Analyse, virologisches Ansprechen, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz
CD4-Zellzahl
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

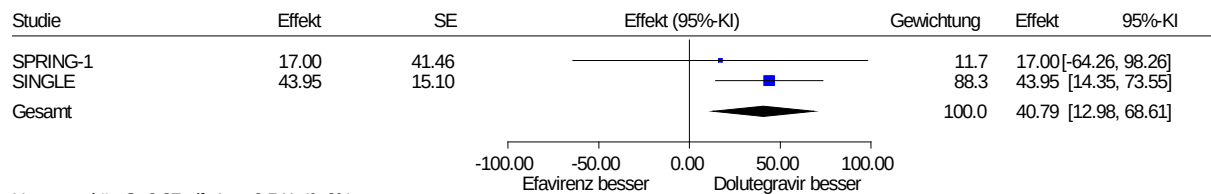


Abbildung 4: Meta-Analyse, CD4-Zellzahl, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

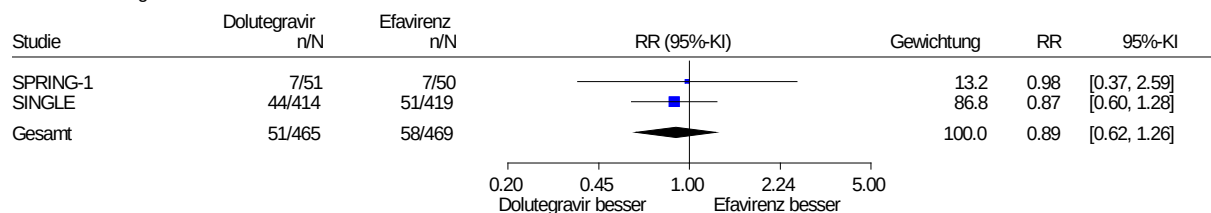


Abbildung 5: Meta-Analyse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

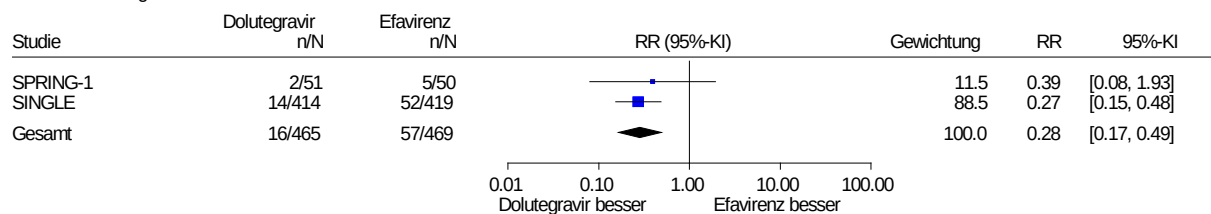


Abbildung 6: Meta-Analyse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz
 Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

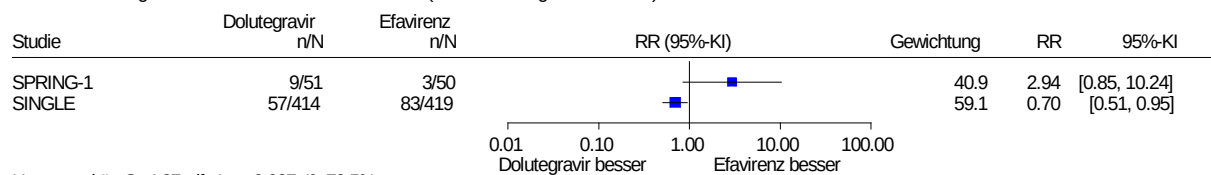


Abbildung 7: Meta-Analyse, schwere unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS),
 Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz
 Erkrankung des Nervensystems SOC
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

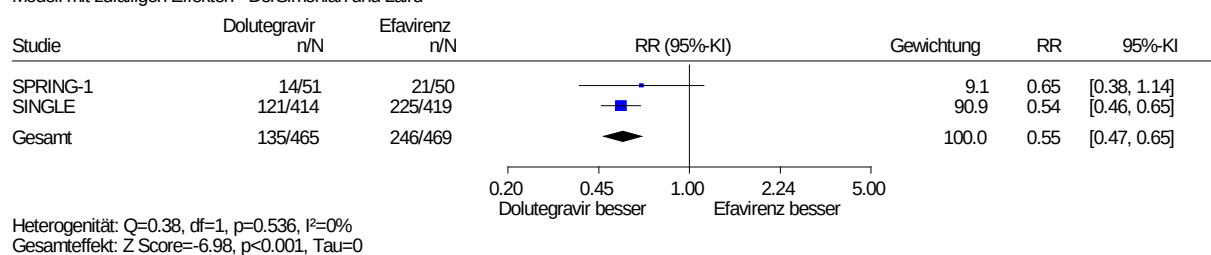


Abbildung 8: Meta-Analyse, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Dolutegravir vs.
 Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz
 Hautausschlag PT
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

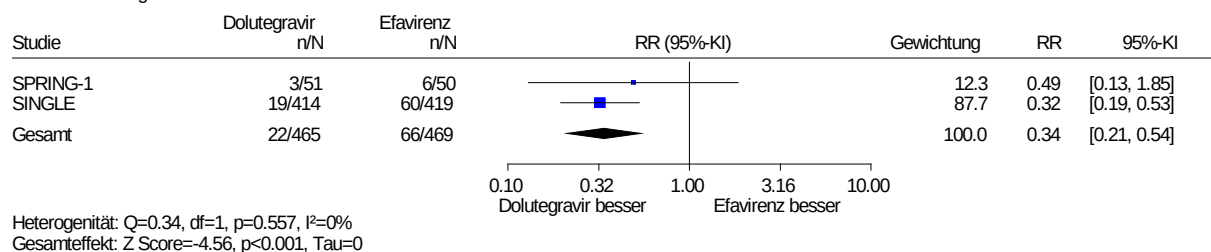


Abbildung 9: Meta-Analyse, Hautausschlag (PT), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer:
 Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz
Psychiatrische Erkrankungen SOC
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

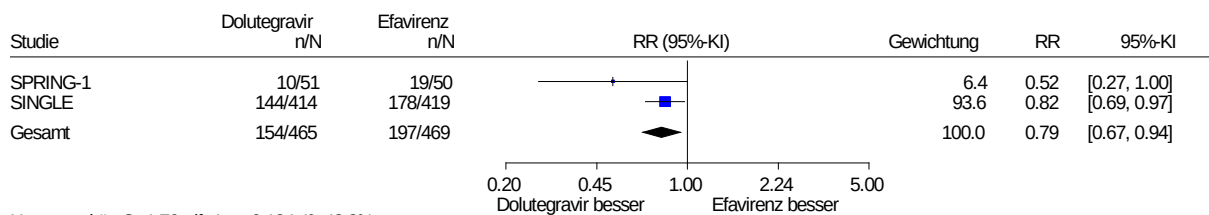


Abbildung 10: Meta-Analyse, psychiatrische Erkrankungen (SOC), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Dolutegravir vs. Efavirenz
Erkrankungen der Skelettmuskulatur SOC
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

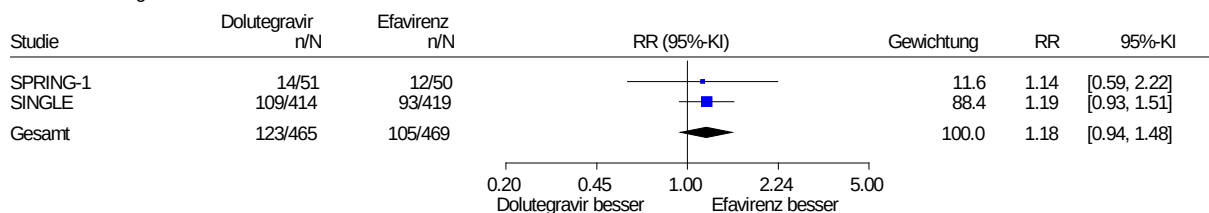


Abbildung 11: Meta-Analyse, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Meta-Analysen – therapienaive Erwachsene, Subgruppenanalysen

Subgruppe: Ethnie
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

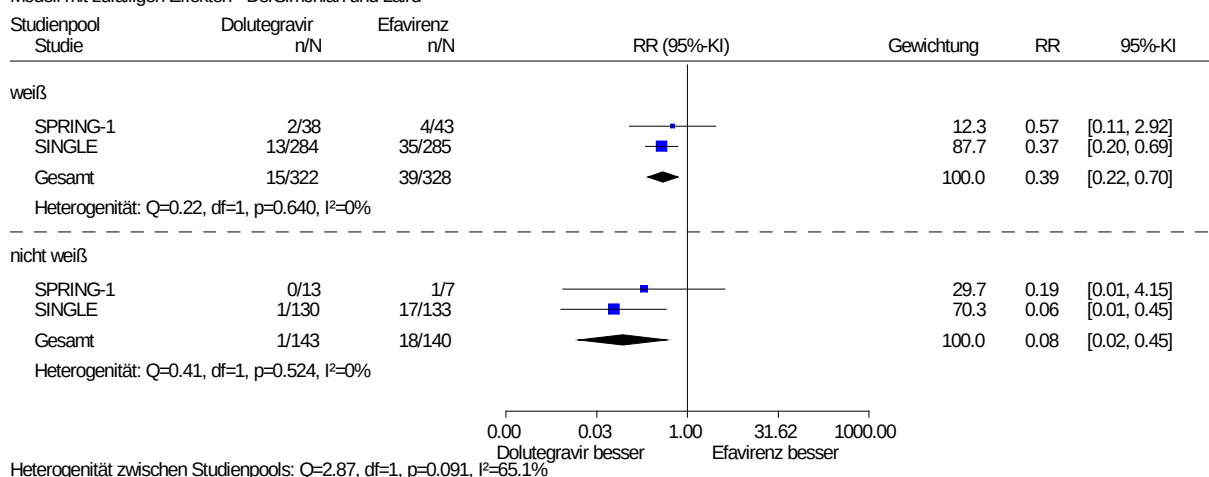


Abbildung 12: Meta-Analyse, Subgruppe Ethnie, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Subgruppe: Geschlecht

Erkrankung des Nervensystems SOC

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

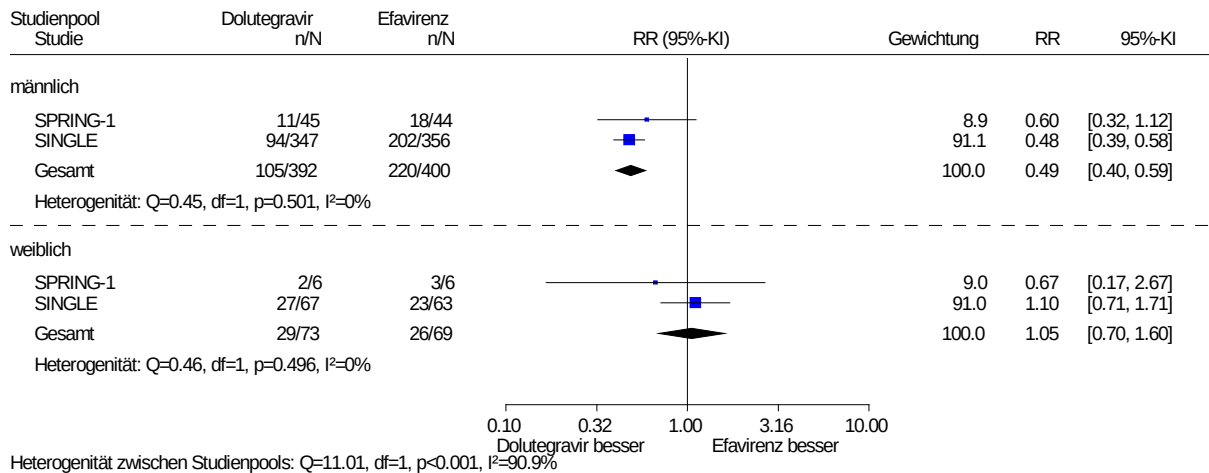


Abbildung 13: Meta-Analyse, Subgruppe Geschlecht, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Subgruppe: Alter

Psychiatrische Störungen SOC

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

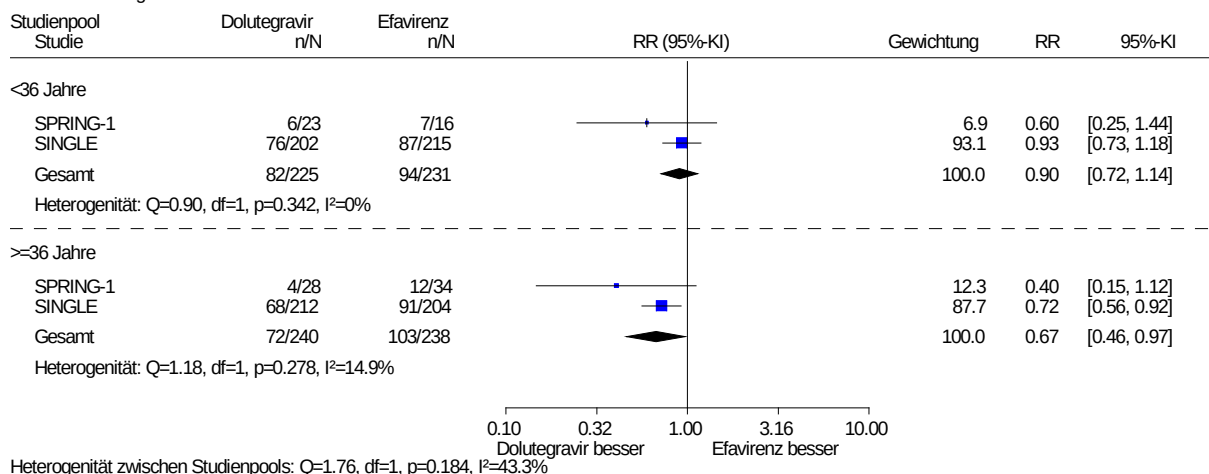


Abbildung 14: Meta-Analyse, Subgruppe Alter, psychiatrische Erkrankungen (SOC), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studien zu therapie-naiven Erwachsenen

Tabelle 35: Häufige UE (im SOC bei $\geq 20\%$ und im PT bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 51	Efavirenz N = 50
SPRING-1		
Patienten mit mindestens einem UE	46 (90)	46 (92)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (57)	30 (60)
Nasopharyngitis	6 (12)	5 (10)
Bronchitis	2 (4)	5 (10)
Infektion der oberen Atemwege	6 (12)	1 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (39)	21 (42)
Diarrhö (ausschl. infektiöse)	9 (18)	7 (14)
Übelkeit	6 (12)	6 (12)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (27)	21 (42)
Kopfschmerz	9 (18)	3 (6)
Schwindelgefühl	3 (6)	11 (22)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (29)	16 (32)
Hautausschlag	3 (6)	6 (12)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (20)	19 (38)
Schlaflosigkeit	6 (12)	6 (12)
Depression	2 (4)	6 (12)
Skellett-, Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (27)	12 (24)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (16)	15 (30)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (29)	7 (14)
Husten	6 (12)	2 (4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (12)	1 (2)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); UE: unerwünschte Ereignisse		

Tabelle 36: Abbrüche aufgrund von UE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 51	Efavirenz N = 50
SPRING-1		
Patienten mit mindestens einem Abbruch wegen UE	2 (4)	5 (10)
Psychiatrische Erkrankungen	0	3 (6)
abnorme Träume	0	1 (2)
Schlaflosigkeit	0	1 (2)
Suizidversuch	0	1 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	2 (4)
Arzneimittelunverträglichkeit	0	1 (2)
Ermüdung	0	1 (2)
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (2)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0	1 (2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (2)	0
Burkitt-Tumor	1 (2)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (2)	0
Fettgewebeatrophie	1 (2)	0
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse		

Tabelle 37: SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 51	Efavirenz N = 50
SPRING-1		
Patienten mit mindestens einem SUE	7 (14)	7 (14)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (4)	3 (6)
Bronchitis	0	1 (2)
Gastroenteritis	0	1 (2)
Herpes Zoster	1 (2)	0
Neurosyphilis	0	1 (2)
Pneumonie	1 (2)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (4)	0
Fraktur des Fusses	1 (2)	0
Humerusfraktur	1 (2)	0
Handgelenksfraktur	1 (2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2)	0
Fieber	1 (2)	0
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (2)
Hydrozephalus	0	1 (2)
Psychiatrische Erkrankungen	0	2 (4)
Depression	0	1 (2)
Suizidversuch	0	1 (2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	1 (2)
Epididymitis	0	1 (2)
Herzerkrankungen	1 (2)	0
akuter Myokardinfarkt	1 (2)	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (2)	0
Burkitt-Tumor	1 (2)	0
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 38: Häufige UE Grad 3–4 (DAIDS) (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 51	Efavirenz N = 50
SPRING-1		
Patienten mit mindestens einem UE Grad 3–4	9 (18)	3 (6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (4)	1 (2)
Herpes Zoster	1 (2)	0
Neurosyphilis	0	1 (2)
Pneumonie	1 (2)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (4)	0
Fraktur eines Halswirbels	1 (2)	0
Fraktur des Fusses	1 (2)	0
Handgelenksfraktur	1 (2)	0
Psychiatrische Erkrankungen	1 (2)	1 (2)
Bulimia nervosa	1 (2)	0
Schlaflosigkeit	1 (2)	0
Suizidversuch	0	1 (2)
Herzerkrankungen	1 (2)	0
akuter Myokardinfarkt	1 (2)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2)	0
Appetit vermindert	1 (2)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (2)	0
Exostose	1 (2)	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (2)	0
Burkitt-Tumor	1 (2)	0
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); DAIDS: Division of AIDS; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.		

Tabelle 39: Häufige UE (bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 414	Efavirenz N = 419
SINGLE		
Patienten mit mindestens einem UE	376 (91)	394 (94)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	257 (62)	240 (57)
Nasopharyngitis	74 (18)	66 (16)
Infektion der oberen Atemwege	50 (12)	53 (13)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	199 (48)	199 (47)
Diarrhoe (ausschl. infektiöse)	84 (20)	83 (20)
Übelkeit	65 (16)	61 (15)
Erkrankungen des Nervensystems	121 (29)	225 (54)
Schwindelgefühl	40 (10)	153 (37)
Kopfschmerz	63 (15)	63 (15)
Psychiatrische Erkrankungen	144 (35)	178 (42)
Schlaflosigkeit	69 (17)	46 (11)
abnorme Träume	31 (7)	73 (17)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	107 (26)	142 (34)
Hautausschlag	19 (5)	60 (14)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	124 (30)	111 (26)
Ermüdung	63 (15)	53 (13)
Skellett-, Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	109 (26)	93 (22)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	102 (25)	88 (21)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	60 (14)	69 (16)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40 (10)	42 (10)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); UE: unerwünschte Ereignisse		

Tabelle 40: Abbrüche aufgrund von UE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 414	Efavirenz N = 419
SINGLE		
Patienten mit mindestens einem Abbruch wegen UE	14 (3)	52 (12)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (< 1)	23 (5)
abnorme Träume	1 (< 1)	5 (1)
Depression	1 (< 1)	5 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (< 1)	17 (4)
Schwindelgefühl	0	8 (2)
Kopfschmerz	0	5 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (< 1)	9 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	10 (2)
Ermüdung	0	7 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	8 (2)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); UE: unerwünschte Ereignisse		

Tabelle 41: SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 414	Efavirenz N = 419
SINGLE		
Patienten mit mindestens einem SUE	44 (11)	51 (12)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (4)	18 (4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (2)	6 (1)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (< 1)	12 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (< 1)	8 (2)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 42: Häufige UE Grad 3–4 (DAIDS) (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 414	Efavirenz N = 419
SINGLE		
Patienten mit mindestens einem UE Grad 3–4	57 (14)	83 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (2)	19 (5)
Depression	5 (1)	7 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (4)	13 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (< 1)	16 (4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (2)	8 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1)	10 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (2)	5 (1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (< 1)	6 (1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (1)	3 (<1)
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); DAIDS: Division of AIDS; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis.		

Anhang C – Ergebnisse zu den Nebenwirkungen der Studie zu vorbehandelten Erwachsenen

Tabelle 43: Häufige UE (im SOC bei $\geq 10\%$ und im PT bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 357	Raltegravir N = 362
SAILING		
Patienten mit mindestens einem UE	280 (78)	286 (79)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	172 (48)	167 (46)
Infektion der oberen Atemwege	38 (11)	29 (8)
Grippe	24 (7)	25 (7)
Nasopharyngitis	23 (6)	22 (6)
Harnwegsinfektion	26 (7)	18 (5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	134 (38)	124 (34)
Diarrhö (ausschl. infektiöse)	71 (20)	64 (18)
Übelkeit	29 (8)	29 (8)
Erbrechen	20 (6)	20 (6)
Schmerzen Oberbauch	17 (5)	5 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	57 (16)	71 (20)
Kopfschmerz	33 (9)	31 (9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	51 (14)	72 (20)
Arthralgie	10 (3)	18 (5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	53 (15)	68 (19)
Ausschlag	19 (5)	18 (5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	47 (13)	56 (15)
Ermüdung	15 (4)	24 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (14)	50 (14)
Husten	33 (9)	24 (7)
Psychiatrische Erkrankungen	40 (11)	32 (9)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); UE: unerwünschte Ereignisse		

Tabelle 44: Abbrüche aufgrund von UE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 357	Raltegravir N = 362
SAILING		
Patienten mit mindestens einem Abbruch wegen UE	7 (2)	13 (4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (< 1)	4 (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	4 (1)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); UE: unerwünschte Ereignisse		

Tabelle 45: SUE (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 357	Raltegravir N = 362
SAILING		
Patienten mit mindestens einem SUE	33 (9)	42 (12)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (3)	19 (5)
Pneumonie	2 (< 1)	4 (1)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (2)	5 (1)
Suizidgedanken	4 (1)	1 (< 1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (1)	5 (1)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (1)	2 (< 1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (< 1)	4 (1)
Gefässerkrankungen	0	4 (1)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 46: Häufige UE Grad 3–4 (DAIDS) (bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Dolutegravir N = 357	Raltegravir N = 362
SAILING		
Patienten mit mindestens einem UE Grad 3–4	35 (10)	53 (15)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (3)	15 (4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (2)	9 (2)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1)	8 (2)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1)	5 (1)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (2)	3 (< 1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1)	3 (< 1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1)	3 (< 1)
Erkrankungen des Nervensystems	0	6 (2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (< 1)	4 (1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (< 1)	4 (1)
Gefäßerkrankungen	0	5 (1)
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); DAIDS: Division of AIDS; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Niemetz, Ingo C.	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?