



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin

Vom 6. Dezember 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Rilpivirin ist der 15. Juni 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 22. Mai 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®) gemäß Fachinformation

Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen, ist:

- eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI):

Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):
Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Doravirin

Integrase-Inhibitoren (INI):
Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir

Andere antivirale Mittel:
Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)

Andere therapeutische Mittel:
Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) vom 5. Juli 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 3. Mai 2018

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018

Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016

Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015

Cobicistat vom 18. September 2014

Dolutegravir vom 7. August 2014

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012

Rilpivirin vom 5. Juli 2012

Für die Wirkstoffe, die Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und in den Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V fallen, liegt für die Behandlung von therapienaiven HIV-infizierten erwachsenen Patienten für Rilpivirin sowie für die Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil der Beleg für einen geringen Zusatznutzen (Beschlüsse vom 5. Juli 2012) und für Dolutegravir der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 7. August 2014) sowie für die Kombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 19. März 2015) vor. Weiterhin liegt für Dolutegravir für therapieerfahrene Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integraseinhibitor die erste Therapieoption darstellt, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor (Beschluss vom 7. August 2014).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin wie folgt bewertet:

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 mit identischem Design herangezogen.

In beide Studien wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI) (i. d. R. geboostert) oder Integrase-Inhibitoren (INI) erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Die Patientinnen und Patienten durften in der Vergangenheit kein virologisches Versagen gezeigt haben. Des Weiteren durften keine Resistenzen gegen eine der 4 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI, INI) vorliegen. In den Studien wurde Dolutegravir/Rilpivirin mit dem Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder ein INI) verglichen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Dolutegravir/Rilpivirin) oder den Vergleichsarm (Fortführen der bestehenden individuellen ART) randomisiert, stratifiziert nach Alter und 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI, INI) der bisherigen Therapie. In der Studie SWORD-1 wurden 252 Patientinnen und Patienten in den Dolutegravir/Rilpivirin-Arm zugeteilt und 256 in den Vergleichsarm. In der Studie SWORD-2 waren es 261 im Dolutegravir/Rilpivirin-Arm und 255 im Vergleichsarm.

Das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) wurde in den beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden Studien nicht erfasst. Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde bis Woche 52 fortgesetzt. Danach hatten die Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit, in der Extensionsphase auf die Therapie mit Dolutegravir/Rilpivirin umzustellen.

In den Studien wurden überwiegend Patienten eingeschlossen, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) der bestehenden Vortherapie vorlag.

Somit entspricht für diese Patientinnen und Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studien SWORD-1 und SWORD-2 der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der Studien SWORD-1 und SWORD-2 können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Metaanalyse der Studien SWORD-1 und SWORD-2 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) 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 dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse 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.

Gemäß der CDC-Definition² des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.³

Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SWORD-1 und SWORD-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

² CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (no. RR-17).

³ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

Virologisches Ansprechen/virologisches Versagen

Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen/virologisches Versagen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat. Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigte sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

CD4-Zellzahlen

Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für die CD4-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, virologischen Versagen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)

Das Auftreten HIV-assoziiierter Erkrankungen wird in der Nutzenbewertung als Hinweis auf eine Krankheitsverschlechterung angesehen. Der Endpunkt wird daher als patientenrelevant eingestuft. Für den Endpunkt HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B-Ereignisse) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

HIV-Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index (HIV-SI)

Der HIV-SI bildet die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items ab und besteht aus dem Symptom Count Score (Abfrage von 20 HIV-assoziierten Symptomen) und dem Symptom Bother Score (Beurteilung der Beeinträchtigung der Patienten durch die Krankheitssymptomatik). Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen. Der Symptom Bother Score erfasst die Beeinträchtigung durch Abfragung der jeweiligen Symptome auf einer Skala von 0 („Symptom ist nicht vorhanden“) bis 4 („Symptom beeinträchtigt mich sehr“) Punkten.

Es zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir/Rilpivirin (MD [95%-KI]: -1,30 [-2,34; -0,26]; p=0,014). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges`g ([95%-KI]: -0,17 [-0,30; -0,03]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant

ist. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann nicht abgeleitet werden.

Lebensqualität

In den Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin.

Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term) zeigten sich für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.

Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung auf weitere als relevant erachtete Ereignisse anhand folgender Kriterien: Inzidenz $\geq 3\%$ in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen, erfüllten keine weiteren Ereignisse alle genannten Kriterien.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.

In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.

Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.

In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im

Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin feststellen.

Insgesamt ist jedoch fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.

Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.

Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut (RKI)⁴ geht der pharmazeutische Unternehmer von 60.500 (95 %-KI: 58.400; 62.600) Patientinnen und Patienten mit stabiler antiretroviraler Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer trifft die Annahme, dass all diese Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind. Unter der Annahme, dass ca. 86,6 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 53.000 Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Rilpivirin in Betracht.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation werden allerdings Spezifizierungen der Fachinformation (kein virologisches Versagen in der Vergangenheit, keine vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI) nicht berücksichtigt. Demzufolge stellt die angegebene Patientenzahl eine Überschätzung dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Juluca[®] (Wirkstoffkombination: Dolutegravir/Rilpivirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/juluca-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir/Rilpivirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1- Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc + Emtricitabin/Tenofovirafenamid).

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie⁵ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2018).

⁴ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 23. November 2017/ Nr. 47/2017.

⁵ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2017)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/ Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/ Rilpivirin	50mg/ 25 mg	50mg/ 25 mg	1 x 50mg/ 25 mg	365	365 x 50 mg/ 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/Rilpivirin	90 FTA à 50 mg/ 25 mg	3.386,01 €	1,77 €	190,10 €	3.194,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	90 FTA à 200 mg/ 25 mg	1.928,97 €	1,77 €	0,00 €	1.927,20 €
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	35 FTA à 200 mg/ 245 mg	58,99 €	1,77 €	2,28 €	54,94 €
Maraviroc	60 FTA à 300 mg	1.073,00 €	1,77 €	58,80 €	1.012,43 €
Nevirapin	120 TAB à 200 mg	269,01 €	1,77 €	14,48 €	252,76 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. November 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei

der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 30. Juni 2017, eingegangen am 30. Juni 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. August 2017 statt.

Am 22. Mai 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. Mai 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Dolutegravir/Rilpivirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Oktober 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. November 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30.10.2018; 14.11.2018; 21.11.2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken