

# Beschluss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Rilpivirin wie folgt ergänzt:**

## **Dolutegravir/Rilpivirin**

Beschluss vom: 6. Dezember 2018

In Kraft getreten am: 6. Dezember 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.05.2018):**

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.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

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.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

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.

Studien SWORD-1 und SWORD-2:<sup>1</sup> Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner<sup>a</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/ Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
SWORD-1	252	0 (0)	256	1 (< 1)	0,34 [0,01; 8,27]; 0,515 <sup>b</sup>
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	0 (0)	2,93 [0,12; 71,62]; 0,515 <sup>b</sup>
Gesamt					1,00 [0,14; 7,12]; 0,997 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
SWORD-1	252	2 (< 1) <sup>d</sup>	256	0 (0)	5,08 [0,25; 105,3] <sup>e</sup> ; 0,160 <sup>b</sup>
SWORD-2	261	0 (0)	255	0 (0)	entfällt; > 0,999 <sup>b</sup>
Gesamt					entfällt
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) <sup>f</sup>					
SWORD-1	252	240 (95)	256	245 (96)	1,00 [0,97; 1,03]; 0,982 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	246 (94)	255	240 (94)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,771 <sup>g</sup>
Gesamt					1,00 [0,98; 1,03]; 0,970
Virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) <sup>f</sup>					
SWORD-1	252	2 (< 1)	256	2 (< 1)	1,02 [0,14; 7,16] <sup>e</sup> ; > 0,999 <sup>b</sup>
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	4 (2)	0,24 [0,03; 2,17] <sup>e</sup> ; 0,227 <sup>b</sup>
Gesamt					0,50 [0,13; 1,97]; 0,321 <sup>c</sup>
HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)					
SWORD-1	252	1 (< 1)	256	0 (0)	3,05 [0,12; 74,46] <sup>e</sup>
SWORD-2	261	4 (2)	255	0 (0)	8,79 [0,48; 162,5] <sup>e</sup>
Gesamt					5,95 [0,72; 49,48]; 0,099 <sup>c</sup>

<sup>1</sup> Die Studien SWORD-1 und SWORD-2 schlossen vorrangig Patienten ein, bei denen keine Umstellungsindikation aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen vorlag

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin			2 NRTIs + 3. Kombinationspartner			Dolutegravir/ Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinations- partner
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>h</sup> (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>h</sup> (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
EQ-5D VAS <sup>i</sup>							
SWORD-1	252	88,1 (10,8)	3,6 (11,4)	255	87,6 (12,6)	3,2 (10,8)	0,79 <sup>j</sup> [-0,76; 2,33]; 0,318
SWORD-2	261	89,9 (10,2)	1,2 (10,4)	252	87,5 (11,3)	3,6 (11,6)	-0,92 <sup>j</sup> [-2,55; 0,72]; 0,270
Gesamt							-0,02 [-1,14; 1,11]; 0,977 <sup>k</sup>
HIV-SI (Symptom Bother Score) <sup>l</sup>							
SWORD-1	214	9,5 (9,6)	-1,4 (8,3)	201	11,8 (12,2)	-0,7 (9,0)	-1,57 <sup>i</sup> [-3,05; -0,09]; 0,038
SWORD-2	228	9,7 (10,4)	-1,5 (8,0)	231	10,4 (10,3)	-0,7 (9,3)	-1,04 <sup>i</sup> [-2,50; 0,43]; 0,164
Gesamt							-1,30 [-2,34; -0,26]; 0,014 <sup>k</sup> Hedges' g: -0,17 [-0,30; -0,03]
CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl (Zellen/μl)							
SWORD-1	239	644,3 (269,9)	32,3 <sup>m</sup> (149,5)	245	662,6 (260,0)	41,8 <sup>m</sup> (185,5)	-9,5 <sup>d</sup> [-39,5; 20,5]; k. A.
SWORD-2	245	656,3 (276,3)	28,0 <sup>m</sup> (169,4)	241	657,6 (257,2)	18,4 <sup>m</sup> (159,3)	9,6 <sup>d</sup> [-19,6; 38,8]; k. A.
Gesamt							0,29 [-20,6; 21,2]; 0,978 <sup>k</sup>
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/ Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SWORD-1	nicht erhoben						
SWORD-2	nicht erhoben						

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/ Ralpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner		Dolutegravir/Ralpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs					
SWORD-1	252	200 (79)	256	190 (74)	
SWORD-2	261	195 (75)	255	174 (68)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
SWORD-1	252	9 (4)	256	12 (5)	0,76 [0,33; 1,78] <sup>e</sup> ; 0,545 <sup>b, g</sup>
SWORD-2	261	18 (7)	255	9 (4)	1,95 [0,89; 4,26] <sup>e</sup> ; 0,094 <sup>b, g</sup>
Gesamt					1,28 [0,73; 2,24]; 0,389 <sup>c</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS Grad 3–4)					
SWORD-1	252	15 (6)	256	15 (6)	0,98 [0,49; 1,95]; 0,955 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	17 (7)	255	5 (2)	3,28 [1,23; 8,76]; 0,018 <sup>g</sup>
Gesamt					1,46 [0,83; 2,57]; 0,188
Abbruch wegen UEs					
SWORD-1	252	9 (4)	256	2 (< 1)	4,49 [0,98; 20,49]; 0,053 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	12 (5)	255	1 (< 1)	11,69 [1,53; 89,25]; 0,018 <sup>g</sup>
Gesamt					6,33 [1,87; 21,38]; 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>n</sup>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
SWORD-1	252	71 (28)	256	56 (22)	1,28 [0,95; 1,74]; 0,104 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	58 (22)	255	26 (10)	2,16 [1,41; 3,32]; < 0,001 <sup>g</sup>
Gesamt					1,52 [1,19; 1,95]; 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
SWORD-1	252	37 (15)	256	28 (11)	1,36 [0,86; 2,14]; 0,193 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	40 (15)	255	14 (5)	2,78 [1,55; 4,98]; < 0,001 <sup>g</sup>
Gesamt					1,78 [1,25; 2,55]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
SWORD-1	252	30 (12)	256	22 (9)	1,39 [0,83; 2,34]; 0,215 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	38 (15)	255	23 (9)	1,59 [0,98; 2,60]; 0,061 <sup>g</sup>
Gesamt					1,49 [1,05; 2,13]; 0,027
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
SWORD-1	252	34 (13)	256	18 (7)	1,92 [1,11; 3,30]; 0,019 <sup>g</sup>
SWORD-2	261	27 (10)	255	14 (5)	1,83 [0,98; 3,41]; 0,057 <sup>g</sup>
Gesamt					1,88 [1,25; 2,83]; 0,003
a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) c: Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. d: Berechnung des IQWiG					

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/ Ralpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner		Dolutegravir/Ralpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p>e: Berechnung des IQWiG, asymptotisch  f: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus  g: Effekt: Adjustiert bezüglich Alter (&lt; 50 Jahre, ≥ 50 Jahre) und 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn (INI, PI, NNRTI)  h: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung  i: Negative Werte bedeuten eine Verschlechterung  j: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Geschlecht, Ethnie, Alter, 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn und Score zu Studienbeginn  k: Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (Metaanalyse mit festem Effekt, Gewichtung entsprechend inverser Varianz)  l: Negative Werte bedeuten eine Verbesserung  m: Auswertung ohne Ersetzung fehlender Werte  n: Auswahl durch das IQWiG, Darstellung spezifischer UEs unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes</p> <p>verwendete Abkürzungen:  AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ANCOVA: Kovarianzanalyse; CD4+: Cluster of Differentiation-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV-Symptom-Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; INI: Integrase-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

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.

ca. 53.000

### 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](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.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Rilpivirin	12.954,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie <sup>2</sup>	2.110,57 € - 20.133,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>2</sup> Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) angegeben.

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Dezember 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken