

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

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 22. November 2018 (BAnz AT 14.12.2018 B3), 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

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-2:¹ Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

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
Mortalität					
Gesamtmortalität					
SWORD-1	252	0 (0)	256	1 (< 1)	0,34 [0,01; 8,27]; 0,515 ^b
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	0 (0)	2,93 [0,12; 71,62]; 0,515 ^b
Gesamt					1,00 [0,14; 7,12]; 0,997 ^c
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
SWORD-1	252	2 (< 1) ^d	256	0 (0)	5,08 [0,25; 105,3] ^e ; 0,160 ^b
SWORD-2	261	0 (0)	255	0 (0)	entfällt; > 0,999 ^b
Gesamt					entfällt
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^f					
SWORD-1	252	240 (95)	256	245 (96)	1,00 [0,97; 1,03]; 0,982 ^g
SWORD-2	261	246 (94)	255	240 (94)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,771 ^g
Gesamt					1,00 [0,98; 1,03]; 0,970
Virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^f					
SWORD-1	252	2 (< 1)	256	2 (< 1)	1,02 [0,14; 7,16] ^e ; > 0,999 ^b
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	4 (2)	0,24 [0,03; 2,17] ^e ; 0,227 ^b
Gesamt					0,50 [0,13; 1,97]; 0,321 ^c
HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)					
SWORD-1	252	1 (< 1)	256	0 (0)	3,05 [0,12; 74,46] ^e
SWORD-2	261	4 (2)	255	0 (0)	8,79 [0,48; 162,5] ^e
Gesamt					5,95 [0,72; 49,48]; 0,099 ^c

1 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 ^h (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^h (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
EQ-5D VAS ⁱ							
SWORD-1	252	88,1 (10,8)	3,6 (11,4)	255	87,6 (12,6)	3,2 (10,8)	0,79 ^l [-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 ^j [-2,55; 0,72]; 0,270
Gesamt							-0,02 [-1,14; 1,11]; 0,977 ^k
HIV-SI (Symptom Bother Score) ^l							
SWORD-1	214	9,5 (9,6)	-1,4 (8,3)	201	11,8 (12,2)	-0,7 (9,0)	-1,57 ^j [-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 ^l [-2,50; 0,43]; 0,164
Gesamt							-1,30 [-2,34; -0,26]; 0,014 ^k Hedges' g: -0,17 [-0,30; -0,03]
CD4 ⁺ -Zellzahl (Zellen/μl)							
SWORD-1	239	644,3 (269,9)	32,3 ^m (149,5)	245	662,6 (260,0)	41,8 ^m (185,5)	-9,5 ^d [-39,5; 20,5]; k. A.
SWORD-2	245	656,3 (276,3)	28,0 ^m (169,4)	241	657,6 (257,2)	18,4 ^m (159,3)	9,6 ^d [-19,6; 38,8]; k. A.
Gesamt							0,29 [-20,6; 21,2]; 0,978 ^k
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		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
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
Nebenwirkungen					
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] ^e ; 0,545 ^{b, g}
SWORD-2	261	18 (7)	255	9 (4)	1,95 [0,89; 4,26] ^e ; 0,094 ^{b, g}
Gesamt					1,28 [0,73; 2,24]; 0,389 ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS Grad 3–4)					
SWORD-1	252	15 (6)	256	15 (6)	0,98 [0,49; 1,95]; 0,955 ^g
SWORD-2	261	17 (7)	255	5 (2)	3,28 [1,23; 8,76]; 0,018 ^g
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 ^g
SWORD-2	261	12 (5)	255	1 (< 1)	11,69 [1,53; 89,25]; 0,018 ^g
Gesamt					6,33 [1,87; 21,38]; 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse ⁿ					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
SWORD-1	252	71 (28)	256	56 (22)	1,28 [0,95; 1,74]; 0,104 ^g
SWORD-2	261	58 (22)	255	26 (10)	2,16 [1,41; 3,32]; < 0,001 ^g
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 ^g
SWORD-2	261	40 (15)	255	14 (5)	2,78 [1,55; 4,98]; < 0,001 ^g
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 ^g
SWORD-2	261	38 (15)	255	23 (9)	1,59 [0,98; 2,60]; 0,061 ^g
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 ^g
SWORD-2	261	27 (10)	255	14 (5)	1,83 [0,98; 3,41]; 0,057 ^g
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/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
<p>e: Berechnung des IQWiG, asymptotisch f: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus g: Effekt: Adjustiert bezüglich Alter (< 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; 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

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 ²	2.110,57 € - 20.133,77 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² 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/Tenofoviridisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin/Tenofovirafenamid) 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 veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken