

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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**

Vom 7. August 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18

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 folgende 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 des Wirkstoffs Dolutegravir ist der 15. Februar 2014. 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 10. Februar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2014 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 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 nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

- c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-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.

- d) antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt,

und

- e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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 dagegen sprechen.

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. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir², Lopinavir, Ritonavir ("Boosterung"), Saquinavir², Tipranavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil³, Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin²

Andere antivirale Mittel: Elvitegravir (Integraseinhibitor, INI), Enfuvirtid⁴ (Entry-Inhibitor), Maraviroc^{2,5} (Entry-Inhibitor), Raltegravir (Integraseinhibitor, INI)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat² (pharmakokinetischer Verstärker)

² Nur zugelassen zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener

³ Die Zulassung umfasst die monotherapeutische Anwendung bei HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.

⁴ Zugelassen für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahre mit Therapieversagen oder Unverträglichkeit der bisherigen antiretroviralen Therapie.

⁵ Zugelassen für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV-Infektion“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin und für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil mit einem neuen Anwendungsgebiet vom 19. Juni 2014.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei Nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI) (Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem Nicht-Nukleosidalen Inhibitor der Reversen Transkriptase (NNRTI) (Efavirenz) eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen.

In der Altersgruppe der Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren zeigt die Evidenzrecherche keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu den erwachsenen nicht-vorbehandelten Patienten. Da Tenofoviridisoproxil bei nicht-vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden soll, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist, wird bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe eine Kombination mit Tenofoviridisoproxil nicht benannt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens 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. Damit sind alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft

getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Dolutegravir besitzt eine Zulassung für die Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren unabhängig vom Grad der medikamentösen Vorbehandlung.

Neben der Differenzierung der Patientenpopulation in therapienaive und vorbehandelte Patienten sowie der altersgemäßen Unterscheidung in Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren wird die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten vom pharmazeutischen Unternehmer in Gruppen mit und ohne Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren (INI) aufgeteilt. Dies begründet er damit, dass bei vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen die veränderte, d.h. verdoppelte Tagesdosis hinsichtlich der Darstellung der Evidenzlage und der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sei.

Einer separaten Darstellung sowie Bewertung der Studienergebnisse zu Resistenzentwicklungen gegenüber Integrasehemmern oder weiteren antiretroviralen Wirkstoffklassen wird seitens des G-BA nicht gefolgt. Diese Endpunkte stellen Surrogatparameter dar, die in Form eines verminderten Therapieansprechens über den Endpunkt virologisches Ansprechen evaluiert werden können. Sie wurden in der vorliegenden Bewertung zum Zusatznutzen nicht herangezogen, die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon jedoch unberührt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens die Studien SPRING-1, SINGLE, SAILING sowie VIKING-PILOT und VIKING-3 eingereicht. Aufgrund ihres Studiendesigns und der Studiendauer von lediglich 24 Wochen, welche weder einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch eine Beurteilung langfristiger Effekte zulassen, finden die Studien VIKING-PILOT und VIKING-3 keinen Eingang in die Nutzenbewertung. Der G-BA bewertet den Zusatznutzen von Dolutegravir auf der Basis direkt vergleichender, randomisierter und kontrollierter Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dolutegravir wie folgt bewertet:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), vor.

Begründung:

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Beleg“ eingeordnet. Die Einstufung als „Beleg“ begründet sich zum einen vor dem Hintergrund, dass die Nutzenbewertung auf der Basis der Ergebnisse von zwei randomisierten, kontrollierten Studien erfolgt. Dabei handelt es sich um die Phase IIb-Dosisfindungsstudie SPRING-1

sowie um die Phase III-Studie SINGLE. Beide Studien weisen zudem aufgrund eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der Evidenzstufe Ia sowie der Validität der bewertungsrelevanten Endpunkte eine hohe Aussagekraft und somit hohe Ergebnissicherheit auf.

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund des Erkrankungsverlaufes mit der Erfordernis einer lebenslangen Therapie hinsichtlich der bewertungsrelevanten Endpunkte virologisches Ansprechen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Hautausschlag sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC) eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens beziehungsweise eine klinisch bedeutsame Abschwächung nicht schwerwiegender sowie schwerer Nebenwirkungen erzielt wird.

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens für terapienaive Erwachsene liegen die Ergebnisse zweier direkt vergleichender, randomisierter und kontrollierter Studien (RCTs) vor. Als für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse werden die zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ermittelten Daten betrachtet.

Die Studie SPRING-1 ist eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase IIb-Dosisfindungsstudie mit vierarmigem Paralleldesign, bei der eine partielle Verblindung vorgenommen wurde. Es waren lediglich die drei zu untersuchenden Dolutegravir-Dosierungen von 10mg, 25mg und 50mg als tägliche Einmalgabe doppelt verblindet, während die Zuteilung zu den Prüfarmen bzw. dem Kontrollarm mit einer Einzeldosis von 600mg Efavirenz täglich offen erfolgte. Eingeschlossen wurden 103 antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von mindestens 1000 Kopien/ml. Diese erhielten Dolutegravir bzw. Efavirenz jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin. In jedem Studienarm erhielten etwa 70% der Patienten die Kombination Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin, die übrigen Patienten dementsprechend Abacavir/Lamivudin. Die Einnahme weiterer antiretroviraler Arzneimittel war nicht erlaubt. Ebenso bestanden Restriktionen hinsichtlich der sonstigen Begleitmedikation. An eine Screeningphase von bis zu 35 Tagen schloss sich die randomisierte 96-wöchige Behandlungsphase an, gefolgt von einem Follow-up über 4 Wochen. Patienten aus den Dolutegravir-Armen der Studie konnten nach Abschluss der Behandlungsphase in eine noch laufende open-label Behandlung mit 50 mg Dolutegravir täglich wechseln. Für die Patienten des Kontrollarmes bestand diese Möglichkeit nicht. Als primärer Endpunkt wurde das virologische Ansprechen zu Woche 16 untersucht. Es erfolgten weitere Datenschnitte in den Wochen 48 und 96, zu denen unter anderem die für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkte AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96, Veränderung der CD4-Zellzahl, Mortalität sowie das Auftreten von Nebenwirkungen erhoben wurden. Aufgrund des offenen Designs liegt für einige Endpunkte (Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Hautausschlag (PT), Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)) ein hohes Verzerrungspotenzial vor, auf Studienebene ist dieses jedoch als niedrig einzustufen.

Bei der Studie SINGLE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studie, in der 844 therapienaive, HIV-1 infizierte Erwachsene untersucht wurden. Diese erhielten nach 1:1-Zuteilung in zwei parallel laufende Interventionsarme unter Anwendung der Double-Dummy-Technik entweder 50mg Dolutegravir in Kombination mit Abacavir/Lamivudin oder 600mg Efavirenz kombiniert mit Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin. Somit sind die Sockeltherapien in den Studienarmen nicht deckungsgleich. Da jedoch beide Kombinationen Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, findet diese Studie bei der Bewertung des Zusatznutzens dennoch Berücksichtigung. Dies gilt auch vor dem Hintergrund, dass mit der Fixkombination Efavirenz/Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin ein Arzneimittel als Studienmedikation eingesetzt wurde, welches in Deutschland zur Behandlung therapienaiver, HIV-infizierter Erwachsener nicht zugelassen ist. Relativiert wird dieser Umstand jedoch durch die Tatsache, dass alle Monopräparate eine adäquate Zulassung für diese Patientengruppe innehaben.

Wie in der Studie SPRING-1 waren auch hier eine zusätzliche antiretrovirale Therapie sowie einige weitere Arzneimittel nicht erlaubt. Die Studiendauer umfasste neben einer bis zu 28 Tagen dauernden Screeningphase eine Behandlungsphase über 96 Wochen mit einer daran anschließenden open-label-Phase bis 144 Wochen. Die Auswertung der Studiendaten erfolgte nach 48 und nach 96 Wochen. Dabei wurden als primärer Endpunkt das virologische Ansprechen zu Woche 48 sowie weitere sekundäre Endpunkte erhoben, von denen analog zur Studie SPRING-1 die AIDS definierenden Ereignisse (CDC Klasse C), das virologische Ansprechen zu Woche 96, die Veränderung der CD4-Zellzahl, die HIV-Symptomatik sowie die Mortalität und Nebenwirkungen als relevante Ergebnisse in die Nutzenbewertung einfließen.

Da Dolutegravir zum Bewertungszeitpunkt nur eine Zulassung für die 50mg- bzw. 100mg-Tagesdosierung aufweist, werden für die Bewertung aus der Studie SPRING-1 ausschließlich die Ergebnisse der Patienten des Prüfarmes mit 50mg Dolutegravir herangezogen. Die Feststellung des Zusatznutzens basiert bei beiden Studien auf den nach 96 Wochen vorliegenden Daten.

Die Bewertung erfolgte bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität mit einer insgesamt geringen Ereignisrate waren die Ergebnisunterschiede weder in den beiden Einzelstudien noch in der Meta-Analyse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), der CD4-Zellzahl sowie der HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM]) vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“.

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse), ergänzend Virologisches Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) und CD4-Zellzahl

Zur Beurteilung der Morbidität der hier zu betrachtenden HIV-infizierten Patienten wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ergänzend dazu werden für die Bewertung die Ergebnisse zu den ausreichend validen Surrogatparametern „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ herangezogen.

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

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

Gemäß der CDC-Definition⁶ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für 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.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den 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.⁷

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-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Für den hier zu betrachtenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen weder in den Einzelstudien noch in der meta-analytischen Betrachtung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Dolutegravir- und der Vergleichsgruppe. Insgesamt traten wenige Ereignisse auf.

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen wählte der pharmazeutische Unternehmer zwei unterschiedliche Auswertungsalgorithmen. In der Studie SPRING-1 erfolgte die Auswertung nach dem Time to Loss of Virologic Response-Algorithmus (TLOVR), während in der Studie SINGLE mit dem Missing, Switch or Discontinuation = Failure- Algorithmus (MSDF) gearbeitet wurde. Die beiden Analysearten weisen Unterschiede hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten und der Definition des virologischen Ansprechens bzw. der Non-Response auf.

Sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse zeigt sich für den Endpunkt virologisches Ansprechen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dolutegravir (Meta-Analyse: RR = 1,12 [1,04; 1,21]; ARR = -8,2 %). Die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers für Dolutegravir nähert sich dem des Komparators an. Vor dem Hintergrund der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Operationalisierung des Responder-Kriteriums (Tab. 4-25 im Dossier zu Dolutegravir) ergibt sich jedoch in Verbindung mit der angewandten Auswertungsmethodik und den fehlenden

⁶ 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).

⁷ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infektion EMA 2008.

Messwerten für Patienten mit Therapieabbruch eine Unschärfe hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse dieses Endpunktes bezüglich der Patienten, welche zum Beobachtungszeitpunkt 96 Wochen auch tatsächlich ein virologisches Ansprechen mit einer Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml vorwiesen. Betrachtet man die Sensitivitätswerte der vom IQWiG im Rahmen der Beratungen zu Dolutegravir nachgereichten Analysen zu den virologischen Non-Respondern zum gleichen Erhebungszeitpunkt, so zeigt sich unter Beibehaltung der jeweiligen Auswertungsalgorithmen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR = 0,97 [0,66; 1,44]).

Für die CD4-Zellzahl ergab sich in der Studie SINGLE und in der Meta-Analyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Anstieg zugunsten von Dolutegravir. In diesem konkreten Fall bleibt unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt. In der Studie SPRING-1 war kein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden.

Abschließend lässt sich aus Sicht des G-BA feststellen, dass der für den validierten, patientenrelevanten Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen bestehende signifikante, in seiner Stärke jedoch moderate Vorteil von Dolutegravir eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens darstellt. Dies führt auch unter Abwägung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu den virologischen Non-Respondern, die für therapienaive Patienten Hinweise auf eine möglicherweise bestehende Restunsicherheit geben, in der Gesamtschau nicht zu einer Abstufung des Ausmaßes des zu bewertenden Zusatznutzens.

HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM])

Der Endpunkt SDM wurde nur in der Studie SINGLE erhoben. Zur Beurteilung der Beeinträchtigung des Patienten durch die Krankheitssymptomatik wird für die Nutzenbewertung der Symptom Bother Score herangezogen. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Lebensqualität

In der Studie SPRING-1 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. In der Studie SINGLE wurden über das generische Instrument European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) die mittleren Änderungen des Summenscore, basierend auf den fünf Dimensionen und der visuellen Analog-Skala (VAS), ermittelt. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Neben der Beurteilung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse werden in der Nutzenbewertung als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Hautausschlag (PT), psychiatrische Erkrankungen (SOC) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) betrachtet. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse umfasst aufgrund der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse, die nicht patientenrelevant sind, und wird daher bei der Feststellung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Obwohl sich die schweren unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS) bzgl. ihrer Auswertung teilweise mit Ergebnissen weiterer Nebenwirkungen, z.B. der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der SOC-Auswertungen, überschneiden, werden sie aufgrund ihrer Patientenrelevanz gesondert betrachtet.

Während bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 (DAIDS), psychiatrischen Erkrankungen sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein größerer bzw. geringerer Schaden von

Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, zeigen sich in der meta-analytischen Betrachtung in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen Belege für einen geringeren Schaden von Dolutegravir für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Hautausschlag sowie für Erkrankungen des Nervensystems von jeweils beträchtlichem Ausmaß. Bei letzterem liegt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht vor. Für Frauen ist kein signifikanter Unterschied festzustellen. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS) konnte aufgrund vorliegender Heterogenität zwischen den Studien kein gemeinsamer Schätzer berechnet werden. Da die Effekte der beiden Studien entgegengerichtet waren, ist hier insgesamt ein größerer/ geringerer Schaden von Dolutegravir für diesen Endpunkt nicht belegt. Aus den im Dossier dargestellten Ergebnissen zu den Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse kann nicht für alle Patienten der Schweregrad dieser Ereignisse festgestellt werden. Wo eine Zuordnung zu einem Schweregrad möglich war, war der Patientenanteil in der Kategorie UE Grad ≤ 2 (DAIDS) jedoch fast doppelt so hoch wie der Anteil derjenigen mit UE Grad 3-4 (DAIDS). Angesichts der eingeschränkten Interpretationsmöglichkeit hinsichtlich Mehrfachzählungen der UE sowie der Therapieabbrüche aufgrund von SUE oder UE Grad 3-4 (DAIDS) innerhalb der Gesamtraten wird der Endpunkt Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse für die hier vorzunehmende Bewertung als nicht schwerwiegend eingestuft.

Fazit:

Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen im Sinne der § 5 Absatz 7 Punkt 1 AM-NutzenV ist nicht gerechtfertigt. Aufgrund seiner Operationalisierung in Verbindung mit der gewählten Auswertungsmethodik resultiert für den Endpunkt virologisches Ansprechen eine Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse. Zusammen mit dem fehlenden Nachweis eines Vorteils von Dolutegravir bei den AIDS-definierenden Ereignissen und der HIV-Symptomatik unterbleibt der Nachweis einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Hinblick auf eine langfristigen Freiheit schwerwiegender Symptome. Dies gilt auch insbesondere hinsichtlich der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, bewertet der G-BA die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Hautausschlag (PT) sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für männliche Patienten unter Berücksichtigung der getroffenen Feststellungen zum virologischen Ansprechen und der weiteren Daten zur Gesamtmortalität, Morbidität und Lebensqualität als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene mit einer HIV-Infektion, insbesondere vor dem Hintergrund des Erkrankungsverlaufes mit der Erfordernis einer lebenslangen Therapie.

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, gilt der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin als nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Patientengruppe keine Daten vorgelegt, sodass der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin in dieser Patientenpopulation als nicht erbracht angesehen wird.

c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt

Für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-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, vor.

Begründung:

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Die Einstufung als „Hinweis“ begründet sich zum einen vor dem Hintergrund, dass die Nutzenbewertung auf der Basis der Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie erfolgt. Dabei handelt es sich um die Phase III-Studie SAILING. Die Studie weist auf Studienebene sowie auf der Endpunktebene, mit Ausnahme des Endpunktes CD4-Zellzahl, ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Zusammen mit der Validität der für die Bewertung herangezogenen Endpunkte resultiert eine adäquate Aussagekraft und somit auch Ergebnissicherheit.

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund des Erkrankungsverlaufes mit der Erfordernis einer lebenslangen Therapie hinsichtlich der bewertungsrelevanten Endpunkte virologisches Ansprechen, schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS) sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC) eine mehr als nur geringfügige Vermeidung von Nebenwirkungen erzielt wird.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, erfolgt auf der Grundlage der multizentrischen, randomisierten und kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie SAILING. In dieser Studie durchliefen 724 antiretroviral vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten, ohne vorhergehende INI -Behandlung und mit einer Ausgangsviruslast von > 400 Kopien/ml sowie mit Resistenzen gegen mindestens 2 verschiedene ART-Wirkstoffklassen, zunächst eine bis zu 42 Tage dauernde

Screeningphase, um anschließend in die 48-wöchige Behandlungsphase sowie einem Follow-up über vier Wochen übergeleitet zu werden. Die gleichmäßig zu den Interventionen randomisierten Patienten erhielten in zwei parallelen Prüfarmen mittels Double-Dummy-Gabe entweder 50 mg Dolutegravir einmal täglich oder 400 mg Raltegravir zweimal täglich, jeweils zusätzlich zu einer individuellen Hintergrundtherapie. Patienten aus dem Dolutegravir-Arm konnten nach 48 Wochen in eine open-label-Phase wechseln. Die Hintergrundtherapie bestand aus mindestens einem und höchstens zwei aktiven Wirkstoffen und wurde unter Berücksichtigung vorliegender Resistenzen vor der Randomisierung für jeden Patienten festgelegt. Eine Veränderung dieser individuellen Sockeltherapie war im Studienverlauf nur im Rahmen eines einmaligen Wirkstoffaustausches innerhalb der betreffenden Wirkstoffklasse erlaubt. Die Obergrenze derjenigen Patienten ohne bestehende Resistenzen gegen Protease-Inhibitoren zu Studienbeginn, die als Bestandteil der Hintergrundtherapie Darunavir, geboostert durch Ritonavir, (DRV/r) erhalten durften, lag bei 170 Personen. Neben der patientenindividuellen Hintergrundtherapie durften keine zusätzlichen antiretroviralen oder sonstigen Wirkstoffe eingesetzt werden. Jedoch war die Gabe von Etravirin sowie systemischen Immunmodulatoren (z.B. Interleukin und Interferone) lediglich bis Woche 48 verboten. Als primärer Endpunkt wurde das virologische Ansprechen zu Woche 48 betrachtet.

Aufgrund der Festlegung auf Raltegravir als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Kontrollarm, lässt die Studie SAILING keine Aussagen über die gesamte Zielpopulation der vorbehandelten Patienten zu. In dieser Zielpopulation wären auch Patienten enthalten, die sich in einer weniger ausgeschöpften Therapiesituation befinden und für die außer Integrase-Inhibitoren ebenso weitere antiretrovirale Therapien in Frage kämen. Angesichts der in der Studie SAILING vorgenommenen Einschränkung der Patientenpopulation auf schwer erkrankte Patienten (46% der eingeschlossenen Patienten mit Einstufung in CDC Klasse C, d.h. mit Vorliegen einer manifesten AIDS-Erkrankung)⁸ erscheint die Wahl von Raltegravir als Vergleichstherapie im vorliegenden Fall nachvollziehbar. Jedoch wurden aufgrund der Einschlusskriterien Patienten ohne Resistenz oder mit einer diagnostizierten Resistenz gegenüber einer Wirkstoffklasse bzw. mit einer Vorbehandlung von ein oder zwei antiretroviralen Therapieregimen nicht untersucht. Somit ist eine Aussage zum Zusatznutzen für diese Patienten nicht ableitbar. Die Feststellung eines Zusatznutzens beschränkt sich demnach aufgrund des Ausmaßes bereits ausgeschöpfter Therapieoptionen sowie des weit fortgeschrittenen Krankheitsgrades auf diejenigen Patienten mit einem Integrase-Inhibitor als Bestandteil eines neuen Therapieregimes.

Die Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen als längster verfügbarer Bewertungszeitraum.

Mortalität

Die Studie SAILING zeigt mit wenigen Ereignissen bei der Gesamtmortalität kein statistisch signifikantes Ergebnis. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) sowie der CD4-Zellzahl vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“.

⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002753/WC500160683.pdf, S. 56 (letzter Zugriff am 17. Juli 2014).

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse), ergänzend Virologisches Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) und CD4-Zellzahl

Die Beurteilung der Morbiditätsdaten der Studie SAILING erfolgt analog der für die Studien SPRING-1 und SINGLE gewählten Bewertungskriterien, auf die an dieser Stelle verwiesen wird.

Für den hier zu betrachtenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen auf Basis der geringen Ereigniszahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der mit Dolutegravir und mit Raltegravir behandelten Gruppe.

Die Darstellung der Effekte hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen erfolgte seitens des pharmazeutischen Unternehmers mittels des Missing, Switch or Discontinuation = Failure- Algorithmus (MSDF).

Für den Endpunkt virologisches Ansprechen liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dolutegravir vor (RR = 1,14 [1,04; 1,24]; ARR = -7,2 %). Die beobachtete Effektstärke von Dolutegravir hat eine dem meta-analytischen wie auch für die Studie SINGLE ermittelten Effektschätzer vergleichbare Ausprägung. Ebenso wie bei der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Operationalisierung des Responder-Kriteriums der Studien SPRING-1 und SINGLE ergibt sich hier eine Unschärfe in der Datenlage. Die vom IQWiG im Rahmen der Beratungen zu Dolutegravir nachgereichten Analyse zu den virologischen Non-Respondern der Studie SAILING zum Erhebungszeitpunkt 48 Wochen weist unter Beibehaltung des MSDF-Algorithmus ebenfalls einen signifikanten Effekt zugunsten von Dolutegravir aus (RR = 0,72 [0,55; 0,95]). Es besteht unabhängig von der Betrachtungsrichtung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit einem Vorteil für Dolutegravir.

Bezüglich der CD4-Zellzahl liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM])

Der Endpunkt HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM]) wurde in der Studie nicht erhoben. Daher ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Lebensqualität

In der Studie SAILING wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenfalls mit dem generischen Instrument European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) erhoben. Die in Analogie zur Studie SINGLE erfassten Werte lassen keine adäquate Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, nicht belegt.

Nebenwirkungen

Wie bei der Gruppe therapienaiver Patienten werden für die hier zu betrachtende Teilpopulation schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Hautausschlag (PT), psychiatrische Erkrankungen (SOC) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse in die Nutzenbewertung einbezogen. Basierend auf der für alle zu bewertenden Patientengruppen vorgenommenen Operationalisierung der Nebenwirkungen wird der Endpunkt Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse auch hier bei der Feststellung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Demgegenüber erfolgt, wie bereits vorhergehend erläutert, die gesonderte Betrachtung der schweren unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS) aufgrund ihrer Patientenrelevanz.

Für diese zeigt sich in der Studie SAILING ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ebenso liegt für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dolutegravir vor, der jedoch nur von geringer Effektstärke ist (RR = 0,72 [0,52; 1,00]; ARR = 5,6 %) und somit einen größeren bzw. geringeren Schaden von Dolutegravir nicht belegt. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Jedoch ist jeweils ein Beleg auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Ethnie zu verzeichnen. Für die über 50-Jährigen ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Dolutegravir (RR = 0,45 [0,23; 0,89]; ARR = 14,0 %). Für das Merkmal Ethnie zeigt sich bei den Nicht-Weißen ein statistisch signifikantes Ergebnis geringfügiger Effektstärke (RR = 0,59 [0,37; 0,93]; ARR = 9,0 %), sodass kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dolutegravir abgeleitet werden kann. Somit wird wie bei der Teilpopulation der therapienaiven Patienten auch hier aufgrund resultierender unterschiedlicher Aussagen zum Zusatznutzen nur die Effektmodifikation durch das Alter weiter betrachtet.

Für alle weiteren bewertungsrelevanten Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist für diese Schadensendpunkte ein größerer bzw. geringerer Schaden von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Fazit:

Die Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen im Sinne der § 5 Absatz 7 Punkt 2 AM-NutzenV ist nicht gerechtfertigt. Im Hinblick auf den Endpunkt virologisches Ansprechen in Verbindung mit der fehlenden Signifikanz bei den AIDS-definierenden Ereignissen sowie fehlender Daten zur HIV-Symptomatik ist für Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-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, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer oder eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eine bedeutsame Vermeidung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse nicht nachgewiesen worden.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, bewertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten virologisches Ansprechen, schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für die Subgruppe der über 50-Jährigen unter Berücksichtigung der Daten zur Gesamtmortalität, Morbidität und Lebensqualität als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie bisher nicht erreichte moderate, mehr als nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, maßgeblich begründet durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, insbesondere vor dem Hintergrund des Erkrankungsverlaufes mit der Erfordernis eines lebenslangen Therapie.

d) antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt

Für antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt, liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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, vor.

Begründung:

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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, hat der pharmazeutische Unternehmer für antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt, keine Daten für einen Vergleich von Dolutegravir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt, so dass der Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation als nicht erbracht angesehen wird.

e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Für antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren gilt der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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, als nicht belegt.

Begründung:

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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, hat der pharmazeutische Unternehmer für antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren keine Daten für einen Vergleich von Dolutegravir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt, so dass der Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation als nicht erbracht angesehen wird.

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

Für die Behandlung mit Dolutegravir kommen prinzipiell alle antiretroviral behandelten und die bisher nicht antiretroviral behandelten HIV-infizierten Personen ab einem Alter von 12 Jahren in Frage, bei denen eine antiretrovirale Therapie indiziert ist.

Die Angaben zur Anzahl der HIV-infizierten Personen basieren auf den Informationen des RKI⁹. Demnach lebten Ende 2012 ca. 78 000 Personen mit einer HIV-Infektion in Deutschland, darunter ca. 200 Kinder unter 15 Jahren. Diese Angabe lässt keine adäquate Quantifizierung der Patientenpopulation der Jugendlichen, insbesondere hinsichtlich der HIV-Infizierten im Alter von 12 bis unter 15 Jahren sowie der 15- bis unter 18-Jährigen zu. Daher werden Jugendliche ab 12 Jahren¹⁰ bei der Ermittlung bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen nicht gesondert aufgeführt. Von den laut

⁹ Epidemiologisches Bulletin 11. November 2013 / Nr. 45, Robert Koch Institut

¹⁰ Die nicht zu beziffernde Anzahl der HIV-infizierten Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 15 Jahren ist in Anbetracht der Populationsgröße der Kinder unter 15 Jahren im Verhältnis zur Größe der Gesamtpopulation mit einer HIV-Infektion relativ gering.

RKI Ende 2012 ca. 78 000 in Deutschland lebenden, HIV-infizierten Personen waren 64 000 Personen (82%) bereits diagnostiziert.

Die Anzahl antiretroviral therapierter Patienten für das Jahr 2012 belief sich nach den Angaben des RKI auf 50 000, dies entsprach 78 % der 2012 diagnostizierten HIV-Infizierten.

Aus der Differenz der Gesamtzahl der diagnostizierten und der bereits antiretroviral therapierten Personen resultiert, dass 2012 14 000 Personen bereits diagnostiziert und noch nicht antiretroviral therapiert (therapienaiv) waren.

Unter der Annahme, dass die für das Jahr 2012 beobachteten jährlichen 3 400 Neuinfektionen und 550 Todesfälle als Schätzung für die entsprechenden Neuinfektionen und Todesfälle für das Jahr 2013 geeignet sind, ist für das Jahr 2014¹¹ mit ca. 81 000 HIV Infizierten zu rechnen, wobei bei einem Diagnoseanteil von 82% von 66 400 diagnostizierten HIV Infizierten ausgegangen wird.

Werden wie 2012 78% der diagnostizierten Patienten, also 51 800, therapiert, verbleiben ca 14 600 therapienaive Patienten. Aufgrund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes¹² sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.

Somit resultieren für die GKV-Zielpopulation ca. 12 600 therapienaive sowie ca. 44 800 antiretroviral vorbehandelte Patienten.

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 Tivicay® (Wirkstoff: Dolutegravir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juli 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung der HIV-Infektion erfahrenen Arzt erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Da sich sowohl für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene als auch für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren die Sockeltherapie, mit welcher Dolutegravir anzuwenden ist, nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Efavirenz anzuwendenden Sockeltherapie unterscheidet, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für die Sockeltherapie entsprechend.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Patientengruppen vorbehandelter Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren wird unter Berücksichtigung der jeweils für die Anwendung zugelassenen Altersgruppen die Spanne der je nach individueller Therapiewahl

¹¹ Betrachtet wird der Jahresanfang.

¹² GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=249D>

entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Hierfür werden nach der aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie¹³ die folgenden Alternativen („Backbone“ mit jeweils einem der genannten Kombinationspartner) empfohlen:

Kombinationen von Nukleosid-/Nukleotidanaloga als „Backbone“:

Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin oder Lamivudin und Tenofoviridisoproxil oder Zidovudin und Lamivudin. Wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können: Didanosin und Lamivudin oder Didanosin und Emtricitabin.

Kombinationspartner:

Nicht nukleosidaler reverse Transkriptase Inhibitor NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin oder Rilpivirin) oder mit Ritonavir „geboosterter“ Protease-Inhibitor (Atazanavir/r oder Darunavir/r oder Lopinavir/r oder Fosamprenavir/r oder Saquinavir/r) oder Integrase-Inhibitor Raltegravir.

Falls die patientenindividuellen Voraussetzungen vorliegen (Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay) ist Maraviroc ebenfalls eine Option als Kombinationspartner bei erwachsenen Patienten.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 13. Dezember 2012, eingegangen am 19. Dezember 2012, sowie mit Schreiben vom 2. August 2013, eingegangen am 5. August 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seinen Sitzungen am 12. Februar 2013 und 24. September 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Beratungsgespräche fanden am 18. Februar 2013 und 30. September 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Januar 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 10. Februar 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Dolutegravir ist der 15. Februar 2014.

¹³ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2012).

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. Februar 2014 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 zum Wirkstoff Dolutegravir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2014 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 22. Juli 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. Juni 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juli 2014 15. Juli 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juli 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. August 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken