Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 19
4. Verfahrensablauf ... 19
5. Beschluss ... 21
6. Anhang ... 43

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 43

B. Bewertungsverfahren ... 57

1. Bewertungsgrundlagen ... 57
2. Bewertungsentscheidung ... 57

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 57

2.2 Nutzenbewertung ... 57

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 57

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 57

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 57

2.2.4 Therapiekosten ... 58

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 59

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 59
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 63
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 64
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung ... 64

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 65

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens....66
5.1 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH....66
5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG....102
5.3 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH....107
5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH....114
5.5 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH....120
5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA....135
5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 141
5.8 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. 159
5.9 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V....174
D. Anlagen....182
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung....182
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie....204

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Methoden [1] 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 (Tenofovirdisoproxil 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:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund

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

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, Indinavir[2], Lopinavir, Ritonavir ("Boosterung"), Saquinavir[2], Tipranavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovirdisoproxil[3], Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin[2]

Andere antivirale Mittel: Elvitegravir (Integraseinhibitor, INI), Enfuvirtid[4] (Entry-Inhibitor), Maraviroc[2,5] (Entry-Inhibitor), Raltegravir (Integraseinhibitor, INI)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat[2] (pharmakokinetischer Verstärker)

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:

[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.

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

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

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil 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 (Tenofovirdisoproxil 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 (Tenofovirdisoproxil 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 therapierelevanten 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 therapierelevanten Nutzens beziehungsweise eine klinisch bedeutsame Abschwächung nicht schwerwiegender sowie schwerer Nebenwirkungen erzielt wird.

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens für therapienaive 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 Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin. In jedem Studienarm erhielten etwa 70% der Patienten die Kombination Tenofovirdisoproxil/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 Tenofovirdisoproxil/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/Tenofovirdisoproxil/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:

<u>Mortalität</u>

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 (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

<u>Morbidität</u>

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-Definition[6] des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) 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 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

[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-Infection EMA 2008.

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 therapierelevanten 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 (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten 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 (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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 therapierelevanten 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 höchsten 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“.

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

[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).

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 therapierelevanten 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 therapierelevanten 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) <u>antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt</u>

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 RKI[9]. 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 Jahren[10] bei der Ermittlung bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen nicht gesondert aufgeführt. Von den laut 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 2014[11] 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 Bundes[12] sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.

[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.
[11] Betrachtet wird der Jahresanfang.
[12] GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=249D

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 entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Hierfür werden nach der aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie[13] die folgenden Alternativen („Backbone“ mit jeweils einem der genannten Kombinationspartner) empfohlen:

Kombinationen von Nukleosid-/Nukleotidanaloga als „Backbone“:

Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin oder Lamivudin und Tenofovirdisoproxil 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:

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

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 Dossiers 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.

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 16. Oktober 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	16. Oktober 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. 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 16. Oktober 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 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. MM JJJJ (BAnz AT TT. MM JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dolutegravir wie folgt ergänzt:

Dolutegravir

Beschluss vom: 7. August 2014
In Kraft getreten am: 7. August 2014
BAnz AT 07.10.2014 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin):

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

   und

e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige 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.

Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96) [Studien SPRING-1 und SINGLE][14]:

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität					
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56]; 0,506
SINGLE	414	0 (0)	419	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,20]; 0,302
Gesamt					0,74 [0,05; 10,22]; 0,822[b,c]
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56]; 0,522[d]
SINGLE	414	5 (1,2)[b]	419	5 (1,2)[b]	1,01 [0,30; 3,47]; >0,999[d]
Gesamt					1,16 [0,37; 3,67]; 0,796[b,c]
Virologisches Ansprechen (< 50 RNA Kopien/ml)					
SPRING-1[k]	51	45 (88,2)	50	36 (72,0)	1,23 [1,00; 1,50]; 0,046 88,2 vs. 72,0 (-16,2 %)
SINGLE[l]	414	319 (77,1)	419	293 (69,9)	1,10 [1,02; 1,20]; 0,020 77,1 vs. 69,9 (-7,2 %)
Gesamt					1,12 [1,04; 1,21]; 0,004[b,c] 78,3 vs. 70,1 (-8,2 %)
Virologische Nonresponder					
SPRING-1[k]	51	2 (4,0)	50	4 (8,0)	0,49 [0,09; 2,56]; 0,522[d]

[14] IQWiG Dossierbewertung A14-08, Version 1.0, Stand: 12.05.2014.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
SINGLE[l]	414	42 (10,0)	419	42 (10,0)	1,01 [0,67; 1,52]; 0,971[d]
Gesamt					0,97 [0,66; 1,44]; 0,884[c]
CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)					
SPRING-1	51[e]	327[f] (122,3) 338[g] (162,6)	50[e]	328[f] (106,5) 321[g] (218,9)	17,0 [-65,5; 99,5]; 0,680[b] 338[g] vs. 321[g] (17[h])
SINGLE	414[e]	349[f] (158,2) 324[g] (205,7)	419[e]	351[f] (157,5) 286[g] (196,0)	43,95[i] [14,34; 73,55]; 0,004 324[g] vs. 286[g] (38[h])
Gesamt					40,79 [12,98; 68,61]; 0,004[b,c]
Symptomatik					
SPRING-1	Endpunkt nicht erhoben				
SINGLE Symptom Bother Score	391[e]	12,9[f] (12,03) −1,07[j] (0,48)	391[e]	12,8[f] (12,30) −2,00[j] (0,48)	0,94 [-0,40; 2,27]; 0,168
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SPRING-1	Endpunkt nicht erhoben				
SINGLE	Keine verwertbaren Daten				
Nebenwirkungen					
UE					
SPRING-1	51	46 (90,2)	50	46 (92,0)	
SINGLE	414	376 (90,8)	419	394 (94,0)	
SUE					
SPRING-1	51	7 (13,7)	50	7 (14,0)	0,98 [0,37; 2,59]; 0,968
SINGLE	414	44 (10,6)	419	51 (12,2[b])	0,87 [0,60; 1,28]; 0,497[d]
Gesamt					0,89 [0,62; 1,26]; 0,505[b,c]

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
	N	Patienten mit Ereig-nissen n (%)	N	Patienten mit Ereig-nissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
Abbruch wegen UE					
SPRING-1	51	2 (3,9)	50	5 (10,0)	0,39 [0,08; 1,93]; 0,249 3,9 vs. 10,0 (6,1 %)
SINGLE	414	14 (3,4[b])	419	52 (12,4)	0,27 [0,15; 0,48]; < 0,001 3,4[b] vs. 12,4 (9,0 %)
Gesamt					0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001[b,c] 3,4 vs. 12,2 (8,8 %)
UE Schweregrad 3-4 (DAIDS)					
SPRING-1	51	9 (17,6)	50	3 (6,0)	2,94 [0,85; 10,24]; 0,074[d] 17,6 vs. 6,0 (-11,6 %)
SINGLE	414	57[b] (13,8[b])	419	83[b] (19,8[b])	0,70 [0,51; 0,95]; 0,020[e] 13,8 vs. 19,8[b] (6,0 %)
Gesamt	Heterogenität: Q = 4,87; d[g] = 1; p = 0,027; I^2 = 79,5 %[b,c]				
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
SPRING-1	51	14 (27,0)	50	21 (42,0)	0,65 [0,38; 1,14]; 0,131[d] 27,0 vs. 42,0 (15,0 %)
SINGLE	414	121 (29,2)	419	225 (53,7)	0,54 [0,46; 0,65]; < 0,001 29,2 vs. 53,7 (24,5 %)
Gesamt					0,55 [0,47; 0,65]; < 0,001[b,c] 29,0 vs. 52,5 (23,4 %)
Subgruppe Geschlecht					

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Studie**	**Dolutegravir**		**Efavirenz**		**Dolutegravir vs. Efavirenz**
	N	**Patienten mit Ereig-nissen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereig-nissen n (%)**	**RR [95 %-KI];** **p-Wert** **Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]**
SPRING-1					
Männer	45	11 (24,0)	44	18 (41,0)	0,60 [0,32; 1,12] 24,0 vs. 41,0 (17,0 %)
Frauen	6	2 (33,0)	6	3 (50,0)	0,67 [0,17; 2,67] 33,0 vs. 50,0 (17,0 %)
SINGLE					
Männer	347	94 (27,0)	356	202 (57,0)	0,48 [0,39; 0,58] 27,0 vs. 57,0 (30,0 %)
Frauen	67	27 (40,0)	63	23 (37,0)	1,10 [0,71; 1,71] 40,0 vs. 37,0 (-3,0 %)
Gesamt					Interaktion: < 0,001[c]
Männer					0,49 [0,40; 0,59][c] < 0,001[c] 26,8 vs. 56,4 (29,6 %)
Frauen					1,05 [0,70; 1,60][c] 0,803[c] 39,7 vs. 37,7 (-2,0 %)
Hautausschlag (PT)					
SPRING-1	51	3 (6,0)	50	6 (12,0)	0,49 [0,13; 1,85]; 0,320[d] 6,0 vs. 12,0 (6,0 %)
SINGLE	414	19 (5,0)	419	60 (14,0)	0,32 [0,19; 0,53]; < 0,001[d] 5,0 vs. 14,0 (9,0 %)
Gesamt					0,34 [0,21; 0,54]; < 0,001[b,c] 4,7 vs. 14,1 (9,4 %)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
SPRING-1	51	10 (19,6)	50	19 (38,0)	0,52 [0,27; 1,00]; 0,049 19,6 vs. 38,0

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
					(18,4 %)
SINGLE	414	144 (34,8)	419	178 (42,5)	0,82 [0,69; 0,97]; 0,023 34,8 vs. 42,5 (7,7 %)
Gesamt					0,79 [0,67; 0,94]; 0,007[b,c,m] 33,1 vs. 42,0 (8,9 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
SPRING-1	51	14 (27,0)	50	12 (24,0)	1,14 [0,59; 2,22]; 0,767[d]
SINGLE	414	109 (26,3)	419	93 (22,2)	1,12 [0,88; 1,43]; 0,362
Gesamt					1,18 [0,94; 1,48]; 0,150[b,c]

[a] Die Darstellung der Ergebnisse zu RR [95 %-KI] und p-Werten bei den Subgruppen beruht auf Berechnungen des IQWiG; Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden.
[b] Berechnung des IQWiG.
[c] Berechnung des IQWiG, berechnet aus Meta-Analyse.
[d] Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)).
[e] Anzahl der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
[f] Werte zu Studienbeginn (MW [SD]).
[g] Änderung der Werte zu Studienende (MW [SD]) im Vergleich zu Baseline.
[h] Absolute Differenz der Änderung der Werte zu Studienende (MW [SD]) im Vergleich zu Baseline.
[i] Differenz adjustierter Mittelwerte (95%-KI, p-Wert) aus Repeated Measures Mixed Model Analysis-Auswertung der ITT-Population; Der adjustierte Mittelwert ist die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl von Baseline bis Woche 96 in jedem Studienarm mit folgenden Kovariablen: Behandlung, Visite, Baseline plasma HIV-1 RNA-Wert, Baseline CD4-Zellzahl, Behandlung*Visite-Interaktion, Baseline plasma HIV-1 RNA-Wert*Visite-Interaktion und Baseline CD4-Zellzahl*Visite-Interaktion; unstrukturierte Kovarianzmatrix.
[j] Änderung zum Studienende (MW [SD]); wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
[k] Ausgewertet mit dem TLOVR-Algorithmus; zur Ermittlung des Sensitivitätswertes zum Endpunkt virologische Nonresponder wurden nur Patienten gezählt, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen.
[l] Ausgewertet mit dem MSDF-Algorithmus; zur Ermittlung des Sensitivitätswertes zum Endpunkt virologische Nonresponder wurden nur Patienten gezählt, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen.
[m] Fixed-Effekt-Modell (FEM).

Verwendete Abkürzungen:
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: European Quality of Life - 5 Dimensions; ITT: Intention-To-Treat; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünsch-

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
tes Ereignis.					

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

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Efavirenz:

Keine Daten vorhanden.

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

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48) [Studie SAILING][15]:

Endpunktkategorie Endpunkt	Dolutegravir		Raltegravir		Dolutegravir vs. Raltegravir
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität	354	0 (0)	361	3 (0,8)	0,15 [0,01; 2,80]; 0,088[b]
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	354	10 (2,8)	361	5 (1,4)	2,04 [0,70; 5,91]; 0,195[b]
Virologisches Ansprechen[c] (< 50 RNA Kopien/ml)	354	251 (70,9)	361	230 (63,7)	1,14 [1,04; 1,24]; 0,003 70,9 vs. 63,7 (-7,2 %)
Virologische Nonresponder[c]	354	71 (20,0)	361	100 (28,0)	0,72 [0,55; 0,95]; 0,017[b] 20,0 vs. 28,0 (7,6 %)
CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)	294[d]	254 (207,8)[e] 162 (151,4)[f]	283[d]	246 (199,0)[e] 153 (143,9)[f]	9,0 [-15,2; 33,2]; 0,470[b]
Symptomatik	Endpunkt nicht erhoben				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					

[15] IQWiG Dossierbewertung A14-08, Version 1.0, Stand: 12.05.2014.

Endpunktkategorie Endpunkt	Dolutegravir		Raltegravir		Dolutegravir vs. Raltegravir
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
UE	357	280 (78,4)	362	286 (79,0)	
SUE	357	33 (9,2)	362	42 (11,6)	0,80 [0,52; 1,23]; 0,302
Abbruch wegen UE	357	7 (2,0)	362	13 (3,6)	0,55 [0,22; 1,35]; 0,191
UE Schweregrad 3-4 (DAIDS)	357	35 (9,8)[g]	362	53 (14,6)[g]	0,67 [0,45; 1,00]; 0,049[b] 9,8 vs. 14,6 (4,8 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	357	57 (16,0)	362	71 (19,6)	0,81 [0,59; 1,12]; 0,203
Subgruppe Alter					Interaktion: 0,048
< 50 Jahre	272	47 (17,0)	278	49 (18,0)	0,98 [0,68; 1,41] 0,915 17,0 vs. 18,0 (1,0 %)
≥ 50 Jahre	85	10 (12,0)	84	22 (26,0)	0,45 [0,23; 0,89] 0,022 12,0 vs. 26,0 (14,0 %)
Subgruppe Ethnie					Interaktion: 0,044
Weiß	181	33 (18,0)	176	28 (16,0)	1,15 [0,72; 1,81] 0,560 18,0 vs. 16,0 (-2,0 %)
Nicht-Weiß	175	24 (14,0)	185	43 (23,0)	0,59 [0,37; 0,93] 0,023 14,0 vs. 23,0 (9,0 %)
Hautausschlag (PT)	357	19 (5,3)	362	18 (5,0)	1,07 [0,57; 2,01]; 0,879[b]
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	357	40 (11,2)	362	32 (8,8)	1,27 [0,82; 1,97]; 0,292
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	357	51 (14,3)	362	72 (19,9)	0,72 [0,52; 1,00]; 0,048 14,3 vs. 19,9 (5,6 %)

[a] Die Darstellung der Ergebnisse zu RR [95 %-KI] und p-Werten bei den Subgruppen beruht auf Berechnungen des IQWiG; Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden.

Endpunktkategorie Endpunkt	Dolutegravir		Raltegravir		Dolutegravir vs. Raltegravir
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]

[b] Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)).
[c] Ausgewertet mit dem MSDF-Algorithmus; zur Ermittlung des Sensitivitätswertes zum Endpunkt virologische Nonresponder wurden nur Patienten gezählt, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen.
[d] Anzahl der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt 48 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
[e] Werte zu Studienbeginn (MW [SD]).
[f] Änderung der Werte zu Studienende (MW [SD]) im Vergleich zu Baseline.
[g] Berechnung des IQWiG.

Verwendete Abkürzungen:
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

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

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Individuelle antiretrovirale Therapie:

Keine Daten vorhanden.

e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Individuelle antiretrovirale Therapie:

Keine Daten vorhanden.

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

nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren[16]

Anzahl: ca. 12 600 Patienten

antiretroviral vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren[3]

Anzahl: ca. 44 800 Patienten

[16] Die den Angaben zugrunde liegende Datenquelle (Epidemiologisches Bulletin 11. November 2013 / Nr. 45, Robert Koch-Institut) lässt keine adäquate Quantifizierung der Patientenpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren zu. Daher wird diese hier nicht gesondert aufgeführt.

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.

4. Therapiekosten

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

und

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren[17]

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[18]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)

[17] Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht (2009) Kinder ab 12 bis unter 13 Jahre : 1,56m, 46,9kg; http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:13351080D (Zugriff: 3. Juni 2014)

[18] Jeweils größte Packung.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[18]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir	50	90	365 - 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efavirenz	600	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe-preis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vor-geschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir	2 719,54 €	2 565,70 € [1,80 €[19]; 152,04 €[20]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Efavirenz	679,89 €	646,35 € [1,80 €[6]; 31,74 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dolutegravir	10 405,34 € - 20 810,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Efavirenz	2 621,31 €

[19] Rabatt nach § 130 SGB V.
[20] Rabatt nach § 130a SGB V.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Be-handlung (Ta-ge)	Behandlungs-tage pro Pati-ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1[21] – 2[22]x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[23])				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofo-virdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin/Zidovudin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

[21] Empfohlene Dosis für erwachsene HIV-1-infizierte Patienten ohne dokumentierte oder klinisch vermutete Integrase-Inhibitor-Resistenz sowie für HIV-1-infizierte Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) ohne Integrase-Inhibitor-Resistenz.
[22] Empfohlene Dosis für erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet); keine Daten vorhanden für HIV-1-infizierte Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz.
[23] Antiretrovirale Therapie.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5,24]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir	50	90	365 – 730[25]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])			
Abacavir	300	60	730
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Didanosin[26,27]	250 400	60	365
Emtricitabin	200	30	365
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	200 245	90	365
Lamivudin[28]	300	60	365
Lamivudin/Zidovudin	150 300	60	730
Raltegravir	400	60	730
Tenofovirdisoproxil	245	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir	2 719,54 €	2 565,70 € [1,80 €[6]; 152,04 €[7]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])		
Abacavir	485,54 €	425,74 € [1,80 €[6]; 58,00 €[7]]
Abacavir/ Lamivudin	2 302,10 €	2 075,69 € [1,80 €[6]; 224,61 €[7]]

[24] Sofern verfügbar, Betrachtung fixer Dosiskombinationen.
[25] Verbrauch abhängig von Dosierung aufgrund fehlender bzw. vorhandener Integrase-Inhibitor-Resistenz.
[26] Nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.
[27] Dosierung für Patienten, die weniger als 60 kg wiegen: 250mg täglich (gemäß Fachinformation).
[28] Hier wird die wirtschaftlichste Packungsgröße (60 Stück) zur Berechnung herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Didanosin	528,71 €[29]; 670,48 €[30]	498,25 €[16]; 632,17 €[17] [1,80 €[6]; 28,66 €[7,16]; 36,51 €[7,17]]
Emtricitabin	302,41 €	278,23 € [1,80 €[6]; 22,38 €[7]]
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	2 454,85 €	2 263,15 € [1,80 €[6]; 189,90 €[7]]
Lamivudin[15]	418,63 €	397,48 € [1,80 €[6]; 19,35 €[7]]
Lamivudin/Zidovudin	479,78 €	452,03 € [1,80 €[6]; 25,95 €[7]]
Raltegravir	883,36 €	833,26 € [1,80 €[6]; 48,30 €[7]]
Tenofovirdisoproxil	1 564,02 €	1 442,88 € [1,80 €[6]; 119,34 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel[31]	
Dolutegravir	10 405,34 € - 20 810,68 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	19 583,67 € - 29 989,01 €
Dolutegravir, Didanosin[13,16], Lamivudin	15 854,36 € - 26 259,70 €
Dolutegravir, Lamivudin/Zidovudin	15 905,04 € - 26 310,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie[18]	
Raltegravir, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	19 316,33 €
Raltegravir, Didanosin[13,16], Lamivudin	15 587,02 €
Raltegravir, Lamivudin/Zidovudin	15 637,70 €

[29] Packung zu 400mg.
[30] Packung zu 250mg.
[31] Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Alternativen berücksichtigt, sondern die Kosten von zwei kostengünstigen und einer kostenintensiven Therapie dargestellt.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Be-handlung (Ta-ge)	Behandlungs-tage pro Pati-ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1^{8} – 2^{9} x täg-lich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofo-virdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin/Zidovudin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5,11]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir	50	90	365 – 730[12]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])			
Abacavir	300	60	730
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Didanosin[13,14]	250 400	60	365
Efavirenz	600	90	365
Emtricitabin	200	30	365
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	200 245	90	365
Lamivudin[15]	300	60	365
Lamivudin/Zidovudin	150 300	60	730
Maraviroc[32]	300	60	730
Nevirapin	200	120	730
Raltegravir	400	60	730
Tenofovirdisoproxil	245	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir	2 719,54 €	2 565,70 € [1,80 €[6]; 152,04 €[7]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])		
Abacavir	485,54 €	425,74 € [1,80 €[6]; 58,00 €[7]]
Abacavir/ Lamivudin	2 302,10 €	2 075,69 € [1,80 €[6]; 224,61 €[7]]

[32] Dosierung von Maraviroc für die Kombination mit NRTI „Backbone“ (2 x tgl. 300 mg).

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Didanosin	528,71 €[16]; 670,48 €[17]	498,25 €[16]; 632,17 €[17] [1,80 €[6]; 28,66 €[7,16]; 36,51 €[7,17]]
Efavirenz	679,89 €	646,35 € [1,80 €[6]; 31,74 €[7]]
Emtricitabin	302,41 €	278,23 € [1,80 €[6]; 22,38 €[7]]
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	2 454,85 €	2 263,15 € [1,80 €[6]; 189,90 €[7]]
Lamivudin[15]	418,63 €	397,48 € [1,80 €[6]; 19,35 €[7]]
Lamivudin/Zidovudin	479,78 €	452,03 € [1,80 €[6]; 25,95 €[7]]
Maraviroc	1 073,00 €	1 012,40 € [1,80 €[6]; 58,80 €[7]]
Nevirapin	283,93 €	255,13 € [1,80 €[6]; 27,00 €[7]]
Raltegravir	883,36 €	833,26 € [1,80 €[6]; 48,30 €[7]]
Tenofovirdisoproxil	1 564,02 €	1 442,88 € [1,80 €[6]; 119,34 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel[18]	
Dolutegravir	10 405,34 € - 20 810,68 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	19 583,67 € - 29 989,01 €
Dolutegravir, Didanosin[13,16], Lamivudin	15 854,36 € - 26 259,70 €
Dolutegravir, Lamivudin/Zidovudin	15 905,04 € - 26 310,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie[18]	
Nevirapin, Didanosin[13,16], Lamivudin	7 001,07 €
Nevirapin, Lamivudin/Zidovudin	7 051,74 €
Maraviroc, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	21 495,86 €

e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren[4]

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1[8] x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin/Zidovudin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5,11]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir	50	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])			
Abacavir	300	60	730

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5,11]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Didanosin[13,14]	250 400	60	365
Efavirenz	600	90	365
Emtricitabin	200	30	365
Lamivudin[15]	300	60	365
Lamivudin/Zidovudin	150 300	60	730
Nevirapin	200	120	730
Raltegravir	400	60	730
Tenofovirdisoproxil	245	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir	2 719,54 €	2 565,70 € [1,80 €[6]; 152,04 €[7]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])		
Abacavir	485,54 €	425,74 € [1,80 €[6]; 58,00 €[7]]
Abacavir/ Lamivudin	2 302,10 €	2 075,69 € [1,80 €[6]; 224,61 €[7]]
Didanosin	528,71 €[16]; 670,48 €[17]	498,25 €[16]; 632,17 €[17] [1,80 €[6]; 28,66 €[7,16]; 36,51 €[7,17]]
Efavirenz	679,89 €	646,35 € [1,80 €[6]; 31,74 €[7]]
Emtricitabin	302,41 €	278,23 € [1,80 €[6]; 22,38 €[7]]
Lamivudin[15]	418,63 €	397,48 € [1,80 €[6]; 19,35 €[7]]
Lamivudin/Zidovudin	479,78 €	452,03 € [1,80 €[6]; 25,95 €[7]]
Nevirapin	283,93 €	255,13 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		[1,80 €[6]; 27,00 €[7]]
Raltegravir	883,36 €	833,26 € [1,80 €[6]; 48,30 €[7]]
Tenofovirdisoproxil	1 564,02 €	1 442,88 € [1,80 €[6]; 119,34 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel[18]	
Dolutegravir[33]	10 405,34 €
Dolutegravir, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil	19 583,67 €
Dolutegravir, Didanosin[13,16,17], Lamivudin	15 854,36 € - 16 669,04 €
Dolutegravir, Lamivudin/Zidovudin	15 905,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie[18]	
Raltegravir, Abacavir, Lamivudin	17 735,84 €
Nevirapin, Didanosin[13,16,17], Lamivudin	7 001,07 € - 7 815,75 €
Nevirapin, Lamivudin/Zidovudin	7051,74 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Oktober 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

[33] Im Fall einer Integrase-Inhibitor-Resistenz in dieser Patientengruppe sind gemäß Fachinformation keine ausreichenden Daten bzgl. der einzusetzenden Dosierung verfügbar.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 7. Oktober 2014
BAnz AT 07.10.2014 B2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dolutegravir

Vom 7. August 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. August 2014 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 19. Juni 2014 (BAnz AT 09.09.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dolutegravir wie folgt ergänzt:

Dolutegravir

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

      Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

      Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin):

      Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

      Zweckmäßige Vergleichstherapie:

      Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

      Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:

      Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   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.

      Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie:

      Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

   e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

      Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96) [Studien SPRING-1 und SINGLE][1]:

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität					
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56]; 0,506
SINGLE	414	0 (0)	419	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,20]; 0,302
Gesamt					0,74 [0,05; 10,22]; 0,822[b, c]
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56]; 0,522[d]
SINGLE	414	5 (1,2)[b]	419	5 (1,2)[b]	1,01 [0,30; 3,47]; > 0,999[d]
Gesamt					1,16 [0,37; 3,67]; 0,796[b, c]
Virologisches Ansprechen (< 50 RNA Kopien/ml)					
SPRING-1[k]	51	45 (88,2)	50	36 (72,0)	1,23 [1,00; 1,50]; 0,046 88,2 vs. 72,0 (–16,2 %)
SINGLE[l]	414	319 (77,1)	419	293 (69,9)	1,10 [1,02; 1,20]; 0,020 77,1 vs. 69,9 (–7,2 %)
Gesamt					1,12 [1,04; 1,21]; 0,004[b, c] 78,3 vs. 70,1 (–8,2 %)
Virologische Nonresponder					
SPRING-1[k]	51	2 (4,0)	50	4 (8,0)	0,49 [0,09; 2,56]; 0,522[d]
SINGLE[l]	414	42 (10,0)	419	42 (10,0)	1,01 [0,67; 1,52]; 0,971[d]
Gesamt					0,97 [0,66; 1,44]; 0,884[c]
CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)					
SPRING-1	51[e]	327[f] (122,3) 338[g] (162,6)	50[e]	328[f] (106,5) 321[g] (218,9)	17,0 [–65,5; 99,5]; 0,680[b] 338[g] vs. 321[g] (17[h])
SINGLE	414[e]	349[f] (158,2) 324[g] (205,7)	419[e]	351[f] (157,5) 286[g] (196,0)	43,95[i] [14,34; 73,55]; 0,004 324[g] vs. 286[g] (38[h])
Gesamt					40,79 [12,98; 68,61]; 0,004[b, c]
Symptomatik					
SPRING-1	Endpunkt nicht erhoben				
SINGLE Symptom Bother Score	391[e]	12,9[f] (12,03) –1,07[j] (0,48)	391[e]	12,8[f] (12,30) – 2,00[j] (0,48)	0,94 [–0,40; 2,27]; 0,168
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SPRING-1	Endpunkt nicht erhoben				
SINGLE	Keine verwertbaren Daten				

[1] IQWiG Dossierbewertung A14-08, Version 1.0, Stand: 12. Mai 2014.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
Nebenwirkungen					
UE					
SPRING-1	51	46 (90,2)	50	46 (92,0)	
SINGLE	414	376 (90,8)	419	394 (94,0)	
SUE					
SPRING-1	51	7 (13,7)	50	7 (14,0)	0,98 [0,37; 2,59]; 0,968
SINGLE	414	44 (10,6)	419	51 (12,2[b])	0,87 [0,60; 1,28]; 0,497[d]
Gesamt					0,89 [0,62; 1,26]; 0,505[b, c]
Abbruch wegen UE					
SPRING-1	51	2 (3,9)	50	5 (10,0)	0,39 [0,08; 1,93]; 0,249 3,9 vs. 10,0 (6,1 %)
SINGLE	414	14 (3,4[b])	419	52 (12,4)	0,27 [0,15; 0,48]; < 0,001 3,4[b] vs. 12,4 (9,0 %)
Gesamt					0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001[b, c] 3,4 vs. 12,2 (8,8 %)
UE Schweregrad 3 – 4 (DAIDS)					
SPRING-1	51	9 (17,6)	50	3 (6,0)	2,94 [0,85; 10,24]; 0,074[d] 17,6 vs. 6,0 (–11,6 %)
SINGLE	414	57[b] (13,8[b])	419	83[b] (19,8[b])	0,70 [0,51; 0,95]; 0,020[e] 13,8 vs. 19,8[b] (6,0 %)
Gesamt	Heterogenität: Q = 4,87; d[g] = 1; p = 0,027; I^2 = 79,5 %[b, c]				
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
SPRING-1	51	14 (27,0)	50	21 (42,0)	0,65 [0,38; 1,14]; 0,131[d] 27,0 vs. 42,0 (15,0 %)
SINGLE	414	121 (29,2)	419	225 (53,7)	0,54 [0,46; 0,65]; < 0,001 29,2 vs. 53,7 (24,5 %)
Gesamt					0,55 [0,47; 0,65]; < 0,001[b, c] 29,0 vs. 52,5 (23,4 %)
Subgruppe Geschlecht					
SPRING-1					
Männer	45	11 (24,0)	44	18 (41,0)	0,60 [0,32; 1,12] 24,0 vs. 41,0 (17,0 %)
Frauen	6	2 (33,0)	6	3 (50,0)	0,67 [0,17; 2,67] 33,0 vs. 50,0 (17,0 %)
SINGLE					
Männer	347	94 (27,0)	356	202 (57,0)	0,48 [0,39; 0,58] 27,0 vs. 57,0 (30,0 %)
Frauen	67	27 (40,0)	63	23 (37,0)	1,10 [0,71; 1,71] 40,0 vs. 37,0 (–3,0 %)
Gesamt					Interaktion: < 0,001[c]
Männer					0,49 [0,40; 0,59][c] < 0,001[c] 26,8 vs. 56,4 (29,6 %)
Frauen					1,05 [0,70; 1,60][c] 0,803[c] 39,7 vs. 37,7 (–2,0 %)
Hautausschlag (PT)					
SPRING-1	51	3 (6,0)	50	6 (12,0)	0,49 [0,13; 1,85]; 0,320[d] 6,0 vs. 12,0 (6,0 %)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
SINGLE	414	19 (5,0)	419	60 (14,0)	0,32 [0,19; 0,53]; < 0,001[d] 5,0 vs. 14,0 (9,0 %)
Gesamt					0,34 [0,21; 0,54]; < 0,001[b, c] 4,7 vs. 14,1 (9,4 %)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
SPRING-1	51	10 (19,6)	50	19 (38,0)	0,52 [0,27; 1,00]; 0,049 19,6 vs. 38,0 (18,4 %)
SINGLE	414	144 (34,8)	419	178 (42,5)	0,82 [0,69; 0,97]; 0,023 34,8 vs. 42,5 (7,7 %)
Gesamt					0,79 [0,67; 0,94]; 0,007[b, c, m] 33,1 vs. 42,0 (8,9 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
SPRING-1	51	14 (27,0)	50	12 (24,0)	1,14 [0,59; 2,22]; 0,767[d]
SINGLE	414	109 (26,3)	419	93 (22,2)	1,12 [0,88; 1,43]; 0,362
Gesamt					1,18 [0,94; 1,48]; 0,150[b, c]

[a] Die Darstellung der Ergebnisse zu RR [95 %-KI] und p-Werten bei den Subgruppen beruht auf Berechnungen des IQWiG; Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden.

[b] Berechnung des IQWiG.

[c] Berechnung des IQWiG, berechnet aus Meta-Analyse.

[d] Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555 – 574]).

[e] Anzahl der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

[f] Werte zu Studienbeginn (MW [SD]).

[g] Änderung der Werte zu Studienende (MW [SD]) im Vergleich zu Baseline.

[h] Absolute Differenz der Änderung der Werte zu Studienende (MW [SD]) im Vergleich zu Baseline.

[i] Differenz adjustierter Mittelwerte (95 %-KI, p-Wert) aus Repeated Measures Mixed Model Analysis-Auswertung der ITT-Population. Der adjustierte Mittelwert ist die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl von Baseline bis Woche 96 in jedem Studienarm mit folgenden Kovariablen: Behandlung, Visite, Baseline plasma HIV-1 RNA-Wert, Baseline CD4-Zellzahl, Behandlung*Visite-Interaktion, Baseline plasma HIV-1 RNA-Wert*Visite-Interaktion und Baseline CD4-Zellzahl*Visite-Interaktion; unstrukturierte Kovarianzmatrix.

[j] Änderung zum Studienende (MW [SD]); wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.

[k] Ausgewertet mit dem TLOVR-Algorithmus; zur Ermittlung des Sensitivitätswertes zum Endpunkt virologische Nonresponder wurden nur Patienten gezählt, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen.

[l] Ausgewertet mit dem MSDF-Algorithmus; zur Ermittlung des Sensitivitätswertes zum Endpunkt virologische Nonresponder wurden nur Patienten gezählt, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen.

[m] Fixed-Effekt-Modell (FEM).

Verwendete Abkürzungen:

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention-To-Treat; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis.

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

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Efavirenz:

Keine Daten vorhanden.

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

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48) [Studie SAILING][2]:

[2] IQWiG Dossierbewertung A14-08, Version 1.0, Stand: 12. Mai 2014.

Endpunktkategorie Endpunkt	Dolutegravir		Raltegravir		Dolutegravir vs. Raltegravir
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %)[a]
Mortalität					
Gesamtmortalität	354	0 (0)	361	3 (0,8)	0,15 [0,01; 2,80]; 0,088[b]
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	354	10 (2,8)	361	5 (1,4)	2,04 [0,70; 5,91]; 0,195[b]
Virologisches Ansprechen[c] (< 50 RNA Kopien/ml)	354	251 (70,9)	361	230 (63,7)	1,14 [1,04; 1,24]; 0,003 70,9 vs. 63,7 (–7,2 %)
Virologische Nonresponder[c]	354	71 (20,0)	361	100 (28,0)	0,72 [0,55; 0,95]; 0,017[b] 20,0 vs. 28,0 (7,6 %)
CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)	294[d]	254 (207,8)[e] 162 (151,4)[f]	283[d]	246 (199,0)[e] 153 (143,9)[f]	9,0 [–15,2; 33,2]; 0,470[b]
Symptomatik	Endpunkt nicht erhoben				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					
UE	357	280 (78,4)	362	286 (79,0)	
SUE	357	33 (9,2)	362	42 (11,6)	0,80 [0,52; 1,23]; 0,302
Abbruch wegen UE	357	7 (2,0)	362	13 (3,6)	0,55 [0,22; 1,35]; 0,191
UE Schweregrad 3 – 4 (DAIDS)	357	35 (9,8)[g]	362	53 (14,6)[g]	0,67 [0,45; 1,00]; 0,049[b] 9,8 vs. 14,6 (4,8 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	357	57 (16,0)	362	71 (19,6)	0,81 [0,59; 1,12]; 0,203
Subgruppe Alter					Interaktion: 0,048
< 50 Jahre	272	47 (17,0)	278	49 (18,0)	0,98 [0,68; 1,41] 0,915 17,0 vs. 18,0 (1,0 %)
≥ 50 Jahre	85	10 (12,0)	84	22 (26,0)	0,45 [0,23; 0,89] 0,022 12,0 vs. 26,0 (14,0 %)
Subgruppe Ethnie					Interaktion: 0,044
Weiß	181	33 (18,0)	176	28 (16,0)	1,15 [0,72; 1,81] 0,560 18,0 vs. 16,0 (–2,0 %)
Nicht-Weiß	175	24 (14,0)	185	43 (23)	0,59 [0,37; 0,93] 0,023 14,0 vs. 23,0 (9,0 %)
Hautausschlag (PT)	357	19 (5,3)	362	18 (5,0)	1,07 [0,57; 2,01]; 0,879[b]
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	357	40 (11,2)	362	32 (8,8)	1,27 [0,82; 1,97]; 0,292
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	357	51 (14,3)	362	72 (19,9)	0,72 [0,52; 1,00]; 0,048 14,3 vs. 19,9 (5,6 %)

[a] Die Darstellung der Ergebnisse zu RR [95 %-KI] und p-Werten bei den Subgruppen beruht auf Berechnungen des IQWiG; Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden.

[b] Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555 – 574]).

[c] Ausgewertet mit dem MSDF-Algorithmus; zur Ermittlung des Sensitivitätswertes zum Endpunkt virologische Nonresponder wurden nur Patienten gezählt, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen.

[d] Anzahl der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt 48 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

[e] Werte zu Studienbeginn (MW [SD]).

[f] Änderung der Werte zu Studienende (MW [SD]) im Vergleich zu Baseline.

[g] Berechnung des IQWiG.

Verwendete Abkürzungen:

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MSDF: Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse des MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

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

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Individuelle antiretrovirale Therapie:

Keine Daten vorhanden.

e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Individuelle antiretrovirale Therapie:

Keine Daten vorhanden.

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

nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren[3]

Anzahl: ca. 12 600 Patienten

antiretroviral vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren[3]

Anzahl: ca. 44 800 Patienten

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.

4. Therapiekosten

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene und

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren[4]

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir	50	90	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efavirenz	600	90	365

[3] Die den Angaben zugrunde liegende Datenquelle (Epidemiologisches Bulletin 11. November 2013/Nr. 45, Robert Koch-Institut) lässt keine adäquate Quantifizierung der Patientenpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren zu. Daher wird diese hier nicht gesondert aufgeführt.

[4] Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht (2009) Kinder ab 12 bis unter 13 Jahre: 1,56 m, 46,9 kg; http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:13351080D (Zugriff: 3. Juni 2014).

[5] Jeweils größte Packung.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir	2 719,54 €	2 565,70 € [1,80 €[6]; 152,04 €[7]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Efavirenz	679,89 €	646,35 € [1,80 €[6]; 31,74 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dolutegravir	10 405,34 € – 20 810,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Efavirenz	2 621,31 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1[8]– 2[9] x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin/Zidovudin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

[6] Rabatt nach § 130 SGB V.
[7] Rabatt nach § 130a SGB V.
[8] Empfohlene Dosis für erwachsene HIV-1-infizierte Patienten ohne dokumentierte oder klinisch vermutete Integrase-Inhibitor-Resistenz sowie für HIV-1-infizierte Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) ohne Integrase-Inhibitor-Resistenz.
[9] Empfohlene Dosis für erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet); keine Daten vorhanden für HIV-1-infizierte Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz.
[10] Antiretrovirale Therapie.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5, 11]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir	50	90	365 – 730[12]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])			
Abacavir	300	60	730
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Didanosin[13, 14]	250 400	60	365
Emtricitabin	200	30	365
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	200 245	90	365
Lamivudin[15]	300	60	365
Lamivudin/ Zidovudin	150 300	60	730
Raltegravir	400	60	730
Tenofovirdisoproxil	245	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir	2 719,54 €	2 565,70 € [1,80 €[6]; 152,04 €[7]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])		
Abacavir	485,54 €	425,74 € [1,80 €[6]; 58,00 €[7]]
Abacavir/ Lamivudin	2 302,10 €	2 075,69 € [1,80 €[6]; 224,61 €[7]]
Didanosin	528,71 €[16]; 670,48 €[17]	498,25 €[16]; 632,17 €[17] [1,80 €[6]; 28,66 €[7, 16]; 36,51 €[7, 17]]
Emtricitabin	302,41 €	278,23 € [1,80 €[6]; 22,38 €[7]]
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	2 454,85 €	2 263,15 € [1,80 €[6]; 189,90 €[7]]
Lamivudin[15]	418,63 €	397,48 € [1,80 €[6]; 19,35 €[7]]
Lamivudin/ Zidovudin	479,78 €	452,03 € [1,80 €[6]; 25,95 €[7]]
Raltegravir	883,36 €	833,26 € [1,80 €[6]; 48,30 €[7]]
Tenofovirdisoproxil	1 564,02 €	1 442,88 € [1,80 €[6]; 119,34 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

[11] Sofern verfügbar, Betrachtung fixer Dosiskombinationen.
[12] Verbrauch abhängig von Dosierung aufgrund fehlender bzw. vorhandener Integrase-Inhibitor-Resistenz.
[13] Nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.
[14] Dosierung für Patienten, die weniger als 60 kg wiegen: 250 mg täglich (gemäß Fachinformation).
[15] Hier wird die wirtschaftlichste Packungsgröße (60 Stück) zur Berechnung herangezogen.
[16] Packung zu 400 mg.
[17] Packung zu 250 mg.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel[18]	
Dolutegravir	10 405,34 € – 20 810,68 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	19 583,67 € – 29 989,01 €
Dolutegravir, Didanosin[13, 16], Lamivudin	15 854,36 € – 26 259,70 €
Dolutegravir, Lamivudin/Zidovudin	15 905,04 € – 26 310,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie[18]	
Raltegravir, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	19 316,33 €
Raltegravir, Didanosin[13, 16], Lamivudin	15 587,02 €
Raltegravir, Lamivudin/Zidovudin	15 637,70 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	kontinuierlich, $1^8 - 2^9$ x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin/ Zidovudin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5, 11]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir	50	90	365 – 730[12]

[18] Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Alternativen berücksichtigt, sondern die Kosten von zwei kostengünstigen und einer kostenintensiven Therapie dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5, 11]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])			
Abacavir	300	60	730
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Didanosin[13, 14]	250 400	60	365
Efavirenz	600	90	365
Emtricitabin	200	30	365
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	200 245	90	365
Lamivudin[15]	300	60	365
Lamivudin/ Zidovudin	150 300	60	730
Maraviroc[19]	300	60	730
Nevirapin	200	120	730
Raltegravir	400	60	730
Tenofovirdisoproxil	245	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir	2 719,54 €	2 565,70 € [1,80 €[6]; 152,04 €[7]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])		
Abacavir	485,54 €	425,74 € [1,80 €[6]; 58,00 €[7]]
Abacavir/ Lamivudin	2 302,10 €	2 075,69 € [1,80 €[6]; 224,61 €[7]]
Didanosin	528,71 €[16]; 670,48 €[17]	498,25 €[16]; 632,17 €[17] [1,80 €[6]; 28,66 €[7, 16]; 36,51 €[7, 17]]
Efavirenz	679,89 €	646,35 € [1,80 €[6]; 31,74 €[7]]
Emtricitabin	302,41 €	278,23 € [1,80 €[6]; 22,38 €[7]]
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	2 454,85 €	2 263,15 € [1,80 €[6]; 189,90 €[7]]
Lamivudin[15]	418,63 €	397,48 € [1,80 €[6]; 19,35 €[7]]
Lamivudin/ Zidovudin	479,78 €	452,03 € [1,80 €[6]; 25,95 €[7]]
Maraviroc	1 073,00 €	1 012,40 € [1,80 €[6]; 58,80 €[7]]
Nevirapin	283,93 €	255,13 € [1,80 €[6]; 27,00 €[7]]
Raltegravir	883,36 €	833,26 € [1,80 €[6]; 48,30 €[7]]
Tenofovirdisoproxil	1 564,02 €	1 442,88 € [1,80 €[6]; 119,34 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2014

[19] Dosierung von Maraviroc für die Kombination mit NRTI „Backbone" (2 x tgl. 300 mg).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel[18]	
Dolutegravir	10 405,34 € – 20 810,68 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	19 583,67 € – 29 989,01 €
Dolutegravir, Didanosin[13, 16], Lamivudin	15 854,36 € – 26 259,70 €
Dolutegravir, Lamivudin/Zidovudin	15 905,04 € – 26 310,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie[18]	
Nevirapin, Didanosin[13, 16], Lamivudin	7 001,07 €
Nevirapin, Lamivudin/Zidovudin	7 051,74 €
Maraviroc, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	21 495,86 €

e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren[4]

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1[8] x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin/ Zidovudin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5, 11]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir	50	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])			
Abacavir	300	60	730
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Didanosin[13, 14]	250 400	60	365
Efavirenz	600	90	365

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[5, 11]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Emtricitabin	200	30	365
Lamivudin[15]	300	60	365
Lamivudin/ Zidovudin	150 300	60	730
Nevirapin	200	120	730
Raltegravir	400	60	730
Tenofovirdisoproxil	245	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[5]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir	2 719,54 €	2 565,70 € [1,80 €[6]; 152,04 €[7]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART[10])		
Abacavir	485,54 €	425,74 € [1,80 €[6]; 58,00 €[7]]
Abacavir/ Lamivudin	2 302,10 €	2 075,69 € [1,80 €[6]; 224,61 €[7]]
Didanosin	528,71 €[16]; 670,48 €[17]	498,25 €[16]; 632,17 €[17] [1,80 €[6]; 28,66 €[7, 16]; 36,51 €[7, 17]]
Efavirenz	679,89 €	646,35 € [1,80 €[6]; 31,74 €[7]]
Emtricitabin	302,41 €	278,23 € [1,80 €[6]; 22,38 €[7]]
Lamivudin[15]	418,63 €	397,48 € [1,80 €[6]; 19,35 €[7]]
Lamivudin/ Zidovudin	479,78 €	452,03 € [1,80 €[6]; 25,95 €[7]]
Nevirapin	283,93 €	255,13 € [1,80 €[6]; 27,00 €[7]]
Raltegravir	883,36 €	833,26 € [1,80 €[6]; 48,30 €[7]]
Tenofovirdisoproxil	1 564,02 €	1 442,88 € [1,80 €[6]; 119,34 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel[18]	
Dolutegravir[20]	10 405,34 €
Dolutegravir, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil	19 583,67 €
Dolutegravir, Didanosin[13, 16, 17], Lamivudin	15 854,36 € – 16 669,04 €
Dolutegravir, Lamivudin/Zidovudin	15 905,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie[18]	
Raltegravir, Abacavir, Lamivudin	17 735,84 €
Nevirapin, Didanosin[13, 16, 17], Lamivudin	7 001,07 € – 7 815,75 €
Nevirapin, Lamivudin/Zidovudin	7 051,74 €

[20] Im Fall einer Integrase-Inhibitor-Resistenz in dieser Patientengruppe sind gemäß Fachinformation keine ausreichenden Daten bzgl. der einzusetzenden Dosierung verfügbar.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. August 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. August 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Februar 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Dolutegravir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Dolutegravir

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dolutegravir
- **Handelsname:** Tivicay®
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** ViiV Healthcare GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-02-15-D-099)

- Modul 1 (197.1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-451/20140207_Modul1_Dolutegravir.pdf)
- Modul 2 (101.9 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-452/20140206_Modul2_Dolutegravir.pdf)
- Modul 3 (832.0 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-453/20140207_Modul3_Dolutegravir.pdf)
- Modul 4 (8.5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-454/20140207_Modul4A_Dolutegravir.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (738.7 kB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-104/2014-02-15-D-099_Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Dolutegravir.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dolutegravir (Tivicay®):

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:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, ist:

- bei nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen:
  Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
- bei nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Jugendlichen ab 12 Jahren:
  Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Abacavir plus Lamivudin)
- bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren:
  Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) 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.

Stand der Information: Januar 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (Kapitel 5 § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2014 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (781.8 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-455/2014-05-13_Nutzenbewertung%20IQWIG_Dolutegravir.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2014
- Mündliche Anhörung: 24.06.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Dolutegravir - 2014-02-15-D-099*

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dolutegravir - 2014-02-15-D-099*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im

RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.06.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 24.06.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dolutegravir

Stand: 17.06.2014

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**[1]

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**[1] **des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich**[1] **zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
ViiV Healthcare GmbH	05.06.2014
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	04.06.2014
Janssen-Cilag GmbH	04.06.2014
MSD SHARP & DOHME GMBH	04.05.2014
Gilead Sciences GmbH	04.06.2014
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.06.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	05.06.2014
Deutsche AIDS Gesellschaft	05.06.2014
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.	05.06.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
ViiV Healthcare GmbH	Hr. Dr. Inama-Sternegg
ViiV Healthcare GmbH	Hr. Dr. Walli
ViiV Healthcare GmbH	Hr. Dr. Hammerschmidt
ViiV Healthcare GmbH	Hr. Dr. Dr. Banik
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Rabus
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Atz
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Mahlich
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Fleischmann
MSD SHARP & DOHME GmbH	Fr. Auracher
MSD SHARP & DOHME GmbH	Fr. Dr. Becker
Gilead Sciences GmbH	Fr. Dransfeld
Gilead Sciences GmbH	Fr. Schmeding
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Dr. Kaspar
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Nouvertné
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hr. Dr. Rasch
Deutsche AIDS Gesellschaft	Hr. Prof. Behrens
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.	Hr. Dr.Christensen

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
ViiV Healthcare GmbH , Hr. Dr. Inama-Sternegg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
ViiV Healthcare GmbH , Hr. Dr. Walli	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
ViiV Healthcare GmbH , Hr. Dr. Hammerschmidt	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
ViiV Healthcare GmbH , Hr. Dr. Dr. Banik	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG , Fr. Dr. Rabus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Fr. Dr. Atz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH , Hr. Dr. Mahlich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH , Hr. Dr. Fleischmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GmbH, Fr. Auracher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GmbH, Fr. Dr. Becker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH, Fr. Dransfeld	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH, Fr. Schmeding	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Fr. Dr. Kaspar	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	k.A.
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Hr. Nouvertné	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche AIDS Gesellschaft, Hr. Prof. Behrens	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V,.Hr. Dr.Christensen	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	05.Juni 2014
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Tivicay
Stellungnahme von	*ViiV Healthcare GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Überblick der wesentlichen Punkte der Stellungnahme</u> **<u>Produktprofil:</u> Dolutegravir (DTG) zeigt in einem breiten Studienprogramm der Phase-3 Überlegenheit gegenüber Vertretern aller relevanten Substanzklassen** Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dolutegravir wurde im Rahmen von 5 Phase-III-Studien untersucht, davon 4 randomisiert-kontrollierte Studien (RCT), 1 einarmige. In 3 der 4 RCT war Dolutegravir im primären Endpunkt, dem Virologischen Ansprechen, dem Komparator (Efavirenz als auch geboostertem Darunavir bei nicht-vorbehandelten und Raltegravir bei vorbehandelten Patienten) überlegen, in einer nicht-unterlegen (Raltegravir bei nicht-vorbehandelten Patienten). Dolutegravir zeigte schnelle und anhaltende Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit und einer hohen Resistenzbarriere – mit bislang keiner DTG-assoziierten Resistenzmutation und keiner Resistenz gegen die Kombinationspartner bei nicht vorbehandelten Patienten. Bei vorbehandelten Patienten ohne Integrase (INI)-Resistenzen traten signifikant weniger Resistenzen auf als im Vergleichsarm. Dolutegravir kann vom überwiegenden Teil der Patienten einmal täglich, unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Auch in der einarmigen Studien bei stark vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen, die DTG zwei Mal täglich erhielten, stellte sich DTG bei einem ähnlichen Anteil der Patienten wie in der Population ohne INI-Resistenzen als wirksame Therapieoption heraus.	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. (TG, S. 6)

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Virologisches Ansprechen und Resistenzen sind anerkannte patientenrelevante Morbiditäts-Endpunkte, für die ein beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen vorliegt Das Virologische Ansprechen hat das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse aufgrund des medizinischen Fortschritts als primären Endpunkt in klinischen Studien abgelöst. Die Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze ist das erklärte primäre Therapieziel der Deutsch-Österreichischen Leitlinien - hierüber besteht Einigkeit in der Wissenschaft ([1]Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) et al. 2012;[2]AIDSinfo 2014), denn dadurch kann die Krankheitsprogression und damit auch die Mortalität reduziert werden. „Virologisches Ansprechen“ ist von G-BA und IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung von Rilpivirin (RPV) anerkannt worden ([3]Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) 2012;[4]Institut für Qualität und Witschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012). Auch die Vermeidung von Resistenzen stellt einen patientenrelevanten, ebenfalls bei RPV anerkannten, Endpunkt dar, der getrennt vom Virologischen Ansprechen zu bewerten ist. Das IQWiG hat jedoch in der Nutzenbewertung von Dolutegravir anders als im Fall von RPV in der Kategorie Morbidität nur den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse als patientenrelevant akzeptiert. Drei Studien waren gemäß den IQWiG Anforderungen geeignet, den Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu zeigen. Bei nicht-vorbehandelten Patienten vs. „Efavirenz in Kombination mit 2 NRTI“ sind das die Phase-2-Studie SPRING-1 sowie die Phase-3-Studie SINGLE. Bei vorbehan-	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. (TG, S. 8) 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. (TG, S. 9) 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. (TG, S.6) Der G-BA bewertet den Zusatznutzen von Dolutegravir auf der Basis direkt vergleichender, randomisierter und kontrollierter Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen. (TG, S. 6)

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
delten Patienten ohne Integrase-Resistenzen handelt es sich um die SAILING Studie gegenüber Raltegravir plus jeweils einer individuellen Hintergrundtherapie und damit die zVT „individuelle antiretrovirale Therapie (ART)“ abbildend. Aktuell wurde vom IQWiG ein beträchtlicher Zusatznutzen bei nicht-vorbehandelten Patienten und ein geringer Zusatznutzen bei vorbehandelten Patienten ohne Integrase-Resistenzen gesehen aufgrund von Vorteilen in der Verträglichkeit gegenüber der zVT. Die Studiendaten belegen jedoch bzgl. des Virologischen Ansprechens eine signifikante Überlegenheit zugunsten von Dolutegravir, sowohl bei nicht-vorbehandelten als auch vorbehandelten Patienten. Bezüglich des Auftretens AIDS-definierender Ereignisse liegt dagegen kein signifikanter Unterschied vor. Dies war auch nicht zu erwarten, da nur wenige Ereignisse auftraten. Darüber hinaus belegen die klinischen Daten für Dolutegravir bei vorbehandelten Patienten einen erheblichen Zusatznutzen in der Vermeidung von Resistenzen. Zusammenfassend ergibt sich daher für Dolutegravir im Bereich der Morbidität für beide Patientenpopulationen ein beträchtlicher Zusatznutzen für das Virologisches Ansprechen und ein erheblicher im Bereich Resistenzvermeidung bei vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen.	a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens für therapienaive Erwachsene liegen die Ergebnisse zweier direkt vergleichender, randomisierter und kontrollierter Studien (RCTs)[*SPRING-1 und SINGLE*] vor. Als für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse werden die zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ermittelten Daten betrachtet. (TG, S. 7) b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren 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. (TG, S. 12)

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2) Die Daten bei vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen sind repräsentativ für die 85% der vorbehandelten Patienten, die für eine INI-Therapie in Frage kommen ViiV Healthcare hat sich vom G-BA beraten lassen, ob im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“ Daten gegenüber Raltegravir (RAL) als relevante Evidenz anerkannt werden. Der G-BA stimmte dem zu, sofern der Anteil der vorbehandelten Patienten, „[…*der für eine Raltegravirbehandlung in Frage kommt]“* quantifiziert wird ([5]Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) 2013). Durch eine bizentrische epidemiologische Studie kommt ViiV Healthcare dem nach und belegt, dass für mindestens 85% der Patienten RAL bzw. ein Integrase-Inhibitor eine Therapieoption darstellt, bzw. „eine Raltegravirbehandlung in Frage kommt“, wie vom G-BA als Nachweis gewünscht.	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) 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. (TG, S. 13)

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3) Im Kollektiv der vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf – ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen von Dolutegravir ist dort gegeben Je stärker vorbehandelt ein Patientenkollektiv ist und (damit verbunden) je häufiger ein Patient auf eine Therapie versagt und Resistenzen entwickelt hat, desto schwieriger wird es in diesem Kollektiv eine hohe virologische Ansprechrate zu erreichen, sprich den Großteil der Patienten unter die nachweisbare Viruslastgrenze zu bringen ([6]Sabin, Caroline A. et al. 2005;[7]Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) 2010). Zudem sind aufeinanderfolgende Therapieumstellungen mit einer psychischen und physischen Belastung verbunden, die die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen ([8]Sherr, Lorraine et al. 2007). Mit Dolutegravir wurde bei Patienten, die bereits unter anderen INI sowie mindestens zwei weiteren Vertreter aus anderen Substanzklassen versagt haben, eine Phase-3-Studie (VIKING-3) durchgeführt. Der Großteil der Patienten hat auf Dolutegravir plus ein individuell optimiertes Hintergrundregime angesprochen. Trotz des einarmigen Studiendesigns ist eine Einordnung der Ansprechrate möglich: Der Anteil der Patienten mit Virologischem Ansprechen ist mit dem von vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen zu vergleichen. Ein Zusatznutzen für Dolutegravir liegt bei vorbehandelten Patienten unabhängig des Integrase-Resistenzstatus vor, ist jedoch aus methodischen Gründen bei Patienten mit INI-Resistenzen nicht-quantifizierbar.	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. (TG, S. 6) d) antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt 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. (TG, S. 16) e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren 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 Ver-

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>Zusatznutzen für Dolutegravir aus Sicht von ViiV Healthcare:

<table><tr><th>Patientenpopulation</th><th>Zusatznutzenkategorie</th></tr><tr><td>Nicht vorbehandelte Patienten</td><td>erheblich</td></tr><tr><td>Vorbehandelte Patienten ohne INI-Resistenzen</td><td>erheblich</td></tr><tr><td>Vorbehandelte Patienten mit INI-Resistenzen</td><td>nicht-quantifizierbar</td></tr></table></td><td>gleich von Dolutegravir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt, so dass der Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation als nicht erbracht angesehen wird. (TG, S. 16)

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
d) antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt und
e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. (Beschluss, S. 2f.)</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ad. 1) Patientenrelevante Endpunkte - Morbidität, abgebildet durch <u>Virologisches Ansprechen</u> „Bereits eine Senkung der Plasmavirämie um 0,6 bis 2 log_{10} vermindert Morbidität und Mortalität“ – so steht es in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien, wenn es um die Therapieziele in der HIV-Behandlung geht. Die Hemmung der HIV-Replikation – sprich die Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze - ist das oberste Ziel der HIV-Therapie, da dadurch infektionsbedingte Symptome unterdrückt werden, die Krankheitsprogression reduziert wird, eine Rekonstitution der zellulären Immunität erreicht werden soll, und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen reduziert wird ([1]Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) et al. 2012). Die heutige Medizin bietet die Chance bei frühzeitigem, leitliniengerechtem Therapiebeginn und regelmäßiger Einnahme der antiretroviralen Therapie die Progression zum Stadium AIDS deutlich zu verzögern. Der Großteil der Patienten, die heute eine Therapie neu starten, wird das Stadium AIDS nicht erreichen. Klinische Studien im Anwendungsgebiet der HIV-Infektion sind daher seit Verfügbarkeit von hocheffektiven antiretroviralen Medikamenten (HAART) nicht mehr dafür ausgelegt, einen Effekt hinsichtlich verhinderter AIDS-definierender Ereignisse zu belegen. Hierfür sind die Ereignishäufigkeiten bei diesem langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf im Rahmen einer Studiendauer von 48 bzw. 96 Wochen nicht ausreichend. Der in klinischen Studien erhobene Endpunkt „Viruslast < 50 Kopien/ml“ besitzt wie eingangs dargelegt, einen prädiktiven Wert bzgl. der Verhinderung von AIDS-definierenden Ereignissen/Todesfällen. Auch der Behandler bewertet den Therapieerfolg daher anhand der klinischen Parameter Viruslast und CD4-Zellzahl, die in direktem Zusammenhang mit	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-Definition des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes. Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für Diagnostik und Therapieplanung

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer wirksamen Therapie stehen. <u>Patientenrelevanz des Endpunktes Virologisches Ansprechen in bisherigen Nutzenbewertungen:</u> Das Virologische Ansprechen ist ein wissenschaftlich, auch vom G-BA anerkannter patientenrelevanter Endpunkt und von EMA und FDA geforderter primärer Endpunkt von Zulassungsstudien ([9]European Medicines Agency 2013;[10]US Food and Drug Administration 2013). Ein signifikant höheres virologisches Ansprechen gegenüber einer Vergleichstherapie in klinischen Studien bedeutet übersetzt, dass noch mehr Patienten das primäre Therapieziel einer HIV-Behandlung erreichen. Der G-BA hält in den Tragenden Gründen der Rilpivirin (RPV)-Nutzenbewertung auf S. 6 fest: „*Der G-BA bewertet den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanten Endpunkt. Der Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar.* *Die Validierung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" wird als ausreichend bewertet, um valide Aussagen für den Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankung/Tod" zuzulassen.“ ([3]Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) 2012).* Auch das IQWiG hat in der Nutzenbewertung von RPV die Patientenrelevanz des Virologischen Ansprechens bereits erkannt und einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für RPV bei Männern gesehen ([4]Institut für Qualität und Witschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012). Hinzuzufügen ist, dass das IQWiG im Zusammenhang mit der Berücksichtigung von Resistenzen in der Dolutegravir Bewertung festhält, *„ein vermindertes Therapieansprechen durch beobachtete Resistenzen würde aber über den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ mit erfasst werden.“* Viro-	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. (TG, S. 8f.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
logisches Ansprechen wird hier nicht nur als Surrogat gesehen und verminderte Therapieansprechen oder umgekehrt ein Therapieansprechen von mehr Patienten ist somit sicherlich patientenrelevant. <u>Ergebnisse von Dolutegravir bezüglich des Virologischen Ansprechens bei nicht-vorbehandelten Patienten:</u> In zwei von drei patientenrelevanten Morbiditäts-Endpunkten (virologisches Ansprechen, CD-4 Zellzahl und AIDS definierende Ereignisse) liegt für Dolutegravir ein signifikant besseres Ergebnis vor – das IQWiG bestätigt die Ergebnisse, vergibt jedoch in der Kategorie Morbidität keinen Zusatznutzen, da Virologisches Ansprechen und CD-4-Zellzahl in der Bewertung von Dolutegravir abweichend von bisherigen Beschlüssen nicht als patientenrelevante Endpunkte eingestuft werden. Das IQWiG konzentriert sich allein auf den Endpunkt der AIDS-definierenden Ereignisse: *„Weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse zeigte sich im Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings traten nur wenige Ereignisse auf."* Eben die Tatsache, dass nur wenige Ereignisse auftraten, was in klinischen Studien wegen der Dauer und Patientenzahl der Studien regelhaft der Fall ist, unterstreicht, dass das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse nicht geeignet ist, über einen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität zu entscheiden. In Übereinstimmung mit dem Beschluss des G-BA zu Rilpivirin (Referenzen) ist daher das Virologische Ansprechen als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen.	a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene 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. […] 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 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 Erhe-

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bungszeitpunkt, 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.) c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt 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 gerin-

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Ergebnisse von Dolutegravir bezüglich des Virologischen Ansprechens bei vorbehandelten Patienten:</u> Auch bei vorbehandelten Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der AIDS-definierenden Ereignisse zwischen den Studienarmen. Unter Dolutegravir sprachen auch aus diesem bereits kränkeren Patientenkollektiv statistisch signifikant deutlich mehr Patienten auf die Therapie an als im Vergleichsarm. Das IQWiG argumentiert jedoch wie bei nicht-vorbehandelten Patienten und vergibt keinen Zusatznutzen. Die statistisch signifikant überlegenen Ergebnisse bzgl. des **Virologischen Ansprechens** rechtfertigen aus Sicht von ViiV auch **einen beträchtlichen Zusatznutzen für diesen patientenrelevanten Endpunkt bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten.**	gen 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. (TG, S. 13f.)

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ad. 1) Patientenrelevante Endpunkte - Morbidität, abgebildet durch <u>Resistenzen</u> Das Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die Reduktion der Viruslast unter 50 Kopien/ml ([1]Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) et al. 2012). Wird dieses Ziel aus unterschiedlichen Gründen nicht erreicht, kann eine aktive Virusreplikation mit wiederholt messbarer Viruslast zu einer Resistenzentwicklung gegen die Therapie führen. Durch die hohe virale Replikationsleistung kommt es schnell zum Auftreten resistenter Virusvarianten, die nicht mehr auf einzelne Bestandteile der erforderlichen Kombinationstherapie ansprechen. Durch die Archivierung des Resistenzpfades kann die Resistenz bei einer Übertragung als Primärmutation an andere Menschen weitergegeben werden, was deren Therapieoptionen von vornherein einschränkt. Die Vermeidung von Resistenzen ist daher auch ein übergeordnetes, auf Populationsebene relevantes und nicht nur patientenindividuelles Ziel. Die Bedeutung einer Resistenzvermeidung im Sinne der Patientenversorgung ist keine HIV-spezifische Thematik und aus anderen Indikationen wie MRSA oder Tuberkulose bekannt. Je nach Substanzklasse kann durch bestimmte Resistenz-assoziierte Mutationen nicht nur eine Substanz, sondern die gesamte Substanzklasse betroffen sein, d.h. keine der Substanzen aus einer Substanzklasse	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. (TG, S. 6)

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stellt mehr eine wirksame Therapieoption dar ([1]Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) et al. 2012). Patienten werden regelhaft anhand ihres Resistenzstatus charakterisiert, da dies für die Therapieentscheidung von großer Relevanz und demnach auch patientenrelevant ist. Vor allem der Negativ-Test auf bestimmte Resistenzen ist bspw. häufig Bestandteil der Indikation bzw. der Anwendungsbeschränkungen von antiretroviralen Medikamenten. Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung hängen eng zusammen, jedoch muss Virologisches Versagen nicht zwangsläufig zu einer Medikamenten- oder Wirkstoffklassen-Resistenz führen. Die Entstehung von Resistenzen wird durch Eigenschaften wie niedrige Dissoziationsgeschwindigkeit und Halbwertszeit des antiretroviralen Medikaments begünstigt. Zudem kann das Ausmaß einer Kreuzresistenzbildung bei verschiedenen Substanzen unterschiedlich ausgeprägt sein. Eine sogenannte hohe Resistenzbarriere, u.a. definiert durch die Anzahl der Mutationen, die nötig sind, um eine Resistenz hervorzurufen, ist für die Vermeidung einer raschen Entwicklung von Resistenzmutationen sowie Kreuzresistenzen entscheidend ([11]Vella, Stefano et al. 2005). ViiV Healthcare ist der Auffassung, dass die Eigenschaften eines antiretroviralen Medikaments, die dazu beitragen die Entstehung von Resistenzen zu vermeiden, bei Dolutegravir in hohem Maße gegeben sind. Aufgrund der zusätzlichen patientenrelevanten, langfristigen Bedeutung der Vermeidung von Resistenzen, soll dies als patientenrelevanter Endpunkt neben dem Virologischen Ansprechen gesondert bewertet werden. <u>Patientenrelevanz des Endpunktes Resistenzen in bisherigen Beschlüssen:</u>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA hat die Vermeidung von Resistenzen als patientenrelevanten Endpunkt beurteilt. In der Zusammenfassenden Dokumentation zu Rilpivirin ist auf S. 62 folgendes festgehalten: „*Der G-BA stuft unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung die Entwicklung von Resistenzen und/oder Kreuzresistenzen als patientenrelevant ein.“ ([12]Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) 2012).* <u>Ergebnisse von Dolutegravir bezüglich der Vermeidung von Resistenzen bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten:</u> In beiden Studien bei nicht-vorbehandelten Patienten sind im Dolutegravir-Arm über 96 Wochen keine Resistenzen aufgetreten, weder INI-Resistenzen noch NRTI-Resistenzen, jedoch ist der Unterschied zu gering, um Signifikanz zu zeigen. Bei vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen zu Baseline hatten unter Dolutegravir **signifikant weniger Patienten eine Integrase-Resistenz** als unter Raltegravir, (4 unter DTG vs. 17 unter RAL). ViiV Healthcare sieht darin einen **erheblichen Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten.**	
Ad. 2) Patientenpopulationen – vorbehandelte Patienten ohne INI-Resistenzen	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ViiV Healthcare hat sich am 18. Februar 2013 vom Gemeinsamen Bundesausschuss hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die Nutzenbewertung von Dolutegravir beraten lassen. Für vorbehandelte Patienten wurde eine „individuelle antiretrovirale Therapie“ als zVT festgelegt. Die Nachfrage des pU, ob im Rahmen der definierten zVT bei vorbehandelten Patienten Daten gegenüber Raltegravir relevante Evidenz darstellen würden, bejahte der G-BA - unter der Bedingung, den Anteil der vorbehandelten Patienten, „[…*der für eine Raltegravirbehandlung in Frage kommt*]“ zu quantifizieren. ([5]Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) 2013). Der Fall, in dem Raltegravir nicht mehr eingesetzt werden kann, tritt nach einem durch eine INI-Resistenz hervorgerufenen Virologischen Versagen ein. Da die Substanz in der Regel als sehr verträglich gilt, ist eine erforderliche Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen nicht regelhaft zu erwarten. Die im Raltegravir-Arm in klinischen Studien beobachtete Zahl der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (bis zu 5 Jahren Beobachtungszeit) war mit durchschnittlich 4% sehr niedrig und unterstützt diese Aussage ([13]Eron, Joseph J. et al. 2013;[14]Eron, Joseph J. et al. 2010;[15]Rockstroh, Jürgen K. et al. 2013;[16]Cahn, Pedro et al. 2013;[17]Raffi, Francois et al. 2013). Auch Kontraindikationen bzw. Medikamenteninteraktionen sind aufgrund des vorteilhaften pharmakologischen Profils kaum zu erwarten und führen nur selten zum Ausschluss von Raltegravir als Therapieoption ([18]Fachinformation Raltegravir (Isentress®) 2013). Umstellungen aus Vereinfachungsgründen aufgrund der zweimal täglichen Gabe, stellen keinen harten Ausschlussgrund dar und fallen nicht in die Definition der zVT. Das bedeutet, dass die Phase-III-Studie SAILING, in der Dolutegravir mit Raltegravir plus jeweils einer individuellen Hintergrundtherapie verglichen wird, repräsentativ ist für	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. (TG, S. 5) 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) 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 Patien-

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eben den Anteil von vorbehandelten Patienten, für den Raltegravir in Frage kommt oder anders ausgedrückt, die keine INI-Resistenzen aufweisen. Um nun den Anteil der Patienten, für die Raltegravir eine Option darstellt, für Deutschland zu quantifizieren, ist eine Auswertung virologischer Datenbanken die derzeit einzig bestehende valide Möglichkeit. Doch auch hier bestehen Limitationen, da vor allem in den letzten Jahren nur wenige Integrase-Resistenztests durchgeführt wurden, u.a. da INI-Resistenz-Tests erst seit Anfang 2013 in der GKV erstattungsfähig sind. Es wurde daher ein sehr konservativer Ansatz angewandt: Jeder Patient, der in der Vortherapie jemals einen Integrase-Inhibitor (INI) verabreicht bekommen hatte, wird als resistent gegenüber der Klasse der INI gewertet. Auf INI empfindlich gilt daher nur wer noch keinen INI erhalten hat und demnach INI-naiv ist. Im nächsten Schritt wurde nicht nur der Anteil der INI-Resistenzen untersucht, sondern geprüft für wie viele Patienten ein klassisches, vollständiges Regime aus zwei NRTI mit einem INI nicht mehr in Frage kommt. Bei 16,1% (AREVIR-Datenbank) bzw. 28,2% (MIB-Datenbank) der Patienten ist diese Kombination nicht mehr als ausreichende Therapieoption anzusehen. Betrachtet man nur die Patienten, die resistent sind gegen einen INI allein, liegen die Werte bei 5,3% für die AREVIR-Datenbank und 17,1% für die MIB-Datenbank und damit deutlich niedriger. Der von ViiV Healthcare im Nutzendossier angenommene Wert von 15% ist somit höher als der Mittelwert und damit sicher eher nicht zu positiv angesetzt. Die Diskrepanz zwischen den beiden Datenbanken lässt sich vor allem durch regionale Unterschiede in der Versorgung erklären, weniger durch Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass dem konservativen Ansatz zufolge für noch gut 84% bzw. 72% der vorbehandelten Pati-	ten 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. (TG, S. 13)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
enten mit einem INI eine klassische Dreifachkombination mit NRTI in Frage kommt. Aufgrund des konservativen Vorgehens unterschätzt dieser Ansatz sicherlich den tatsächlichen Anteil der Patienten, für die eine Raltegravirbehandlung in Frage kommt. ([19]ViiV Healthcare GmbH 2013;[20]ViiV Healthcare GmbH 2013). ViiV Healthcare rechnet daher mit 85% an Patienten für die ein INI eine Therapieoption darstellt (entweder weil sie noch keinen INI erhalten hatten oder weil sie trotz früherer INI-Einnahme keinerlei INI-Resistenzen entwickelt haben und INIs somit weiter eine therapeutische Option darstellen). Dieser Wert liegt fast auf dem Niveau der AREVIR-Datenbank, welche die größere Datenbasis bildet und zudem den erhöhten Repräsentativitätsnachweis beinhaltet ([21]Oette, M. et al. 2007). **Zusammenfassend ist die SAILING-Studie der vom G-BA im Protokoll des Beratungsgesprächs geforderten Methodik folgend daher geeignet einen Zusatznutzen für Dolutegravir zu zeigen, der potenziell auf alle Patienten, für die RAL in Frage kommt, sprich auf Patienten ohne INI-Resistenzen und damit auf 85% der vorbehandelten Patienten übertragen werden kann.**	
Ad. 3) Bewertung der Daten bei vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen Wie bereits erläutert, geht eine Resistenzbildung häufig nicht nur damit einher, dass eine einzelne Substanz nicht mehr wirksam ist, sondern das Virus gegen die gesamte Substanzklasse resistent wird – bedingt durch Kreuzresistenzen. Integrase-Inhibitoren gelten als Klasse mit niedriger	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 virologi-

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Resistenzbarriere, Dolutegravir stellt hier aufgrund seines virologischen und pharmakologischen Profils eine Ausnahme dar ([22]Mbisa, Jean L. et al. 2011;[23]Johnson, Victoria A. et al. 2013;[24]Hightower, Kendra E. et al. 2011). Die Erklärung für das unterschiedliche Resistenzprofil zu den anderen INI liegt vermutlich auch in der Struktur des Moleküls begründet. Dolutegravir zeigte in vitro ein von Raltegravir oder Elvitegravir deutlich zu unterscheidendes Resistenzmuster ([25]Kobayashi, Masanori et al. 2011). Auch in einer klinischen Phase IIb Studie bei bereits bestehender Integraseinhibitor-Resistenz benötigte es - abhängig von dem ausgeprägten Resistenzmuster- mindestens zwei oder mehr der unter Raltegravir oder Elvitegravir selektierten Primär- und Sekundärmutationen für eine vollständige Resistenz gegenüber Dolutegravir ([26]Eron, Joseph J. et al. 2013). Diese Erkenntnisse gaben die ersten Hinweise, dass Dolutegravir selbst im Fall einer vorhandenen INI-Resistenz gegenüber Raltegravir oder Elvitegravir noch ausreichend wirksam sein kann, um die Viruslast unter Kontrolle zu bringen. Dies war Anlass für die Durchführung der VIKING-3 Studie mit INI-resistenten Patienten, d.h. resistent gegen Raltegravir oder Elvitegravir. Mehr als die Hälfte der Patienten in VIKING-3 hatten neben ihrer INI-Resistenz weitere Resistenzen gegen 2 Klassen und über ein Drittel sogar gegen mehr als 3 Klassen. Diese Patienten wurden im Lauf ihrer Infektion im Mittel mit 14 verschiedenen antiretroviralen Arzneimitteln therapiert und 56% hatten das Stadium AIDS erreicht (CDC-Klasse C). Damit ist dieses Kollektiv als sehr stark vorbehandelt zu bezeichnen – der Großteil der Therapieoptionen war bereits ausgeschöpft. Für diese Patienten mit einem erheblichen medizinischen Bedarf stellt Dolutegravir	sches Ansprechen evaluiert werden können. Sie wurden in der vorliegenden Bewertung zum Zusatznutzen nicht herangezogen, die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon jedoch unberührt. (TG, S.6) 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. (TG, S.6)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine wertvolle Chance dar, um die weitere Krankheitsprogression - steigende Morbidität und folglich frühere Mortalität– einzudämmen. Was die Entscheidungsfindung bei einer notwendigen Therapieumstellung anbelangt, besteht selbst bei dieser stark vorbehandelten Teilpopulation prinzipiell kein Unterschied gegenüber Patienten, die keine Resistenz gegenüber INI ausgebildet haben: für alle vorbehandelten Patienten besteht die Schwierigkeit darin, eine effektive Folgetherapie zu identifizieren, die individuell die bestmöglichen Behandlungschancen für den Patienten bietet – und zwar unter Beachtung der Vortherapien, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen sowie der Verträglichkeit der Medikamente und Adhärenzaspekten ([1]Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) et al. 2012). Mit der VIKING-3-Studie wurde jedoch noch einmal eine Hürde mehr genommen, da die Patienten bereits einen Großteil ihrer Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft hatten, was die Zusammenstellung eines neuen Therapieregimes deutlich schwieriger gestaltete. Die vorgelegten Daten über 48 Wochen Behandlungsdauer, mit erstmals bei dieser Population gezeigten Ergebnissen zur Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit, zeigen vergleichbare Ansprechraten (63% nach 48 Wochen) wie die SAILING-Studie (71% unter DTG vs. 64% unter RAL nach 48 Wochen) bei vorbehandelten ohne INI-Resistenzen. Trotz des einarmigen Studiendesigns ist eine Einordnung des Virologischen Ansprechens möglich. Die Ergebnisse der VIKING-3 Studie zeigen damit deutlich, dass vorbehandelte Patienten mit INI Resistenzen von einer Behandlung mit Dolutegravir profitieren und ein Zusatznutzen gegeben ist. **Es wird von ViiV Healthcare anerkannt, dass der Zusatznutzen von Dolutegravir bei vorbehandelten Patienten mit Integrase-Resistenzen aus methodischen Gründen nicht quantifizierbar ist.**	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. (TG, S. 5) 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 Behand-

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt, und e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren Zweckmäßige 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. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. 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 Berück-

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sichtigung 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. (TG, S. 15f.)
Weitere Anmerkungen: Patientenrelevant Nebenwirkungen - Hepatobiliäre Störungen Medikamenten-assoziierte Leberschäden (drug-induced liver injury=DILI) sind einer der häufigsten Gründe für verträglichkeitsbedingte Markt-Rücknahmen von Medikamenten. Ihr Ausgang ist potentiell tödlich, weswegen die amerikanische Zulassungsbehörde FDA einen Leitfaden entwickelt hat, der pharmazeutischen Unternehmen helfen soll, die Signale einer Hepatotoxizität anhand von Laborparametern frühzeitig zu erkennen und dessen Progression durch Absetzen der Substanz entgegenzuwirken. Dieser Vorgang ist für die Sicherheit des Patienten von essentieller Bedeutung und führt zweckgemäß dazu, dass DILI in klinischen Prüfungen praktisch nicht auftreten, das Risiko dafür dennoch geschätzt werden kann. Die von der FDA festgelegten Kriterien erlauben eine prädiktive Aussage hinsichtlich des hepatotoxischen Potentials einer Substanz. ViiV Healthcare stellt fest, dass hepatobiliäre Parameter, konkret die vordefinierte Erhöhung der Aminotransferasen sowie des Gesamtbilirubin, die das Risiko einer Medikamenten-induzierten Hepatotoxizität	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
prognostizieren, als validierte patientenrelevante Surrogatmarker in die Nutzenbewertung eingehen sollen. ([27]US Food and Drug Administration 2009).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4, S.7, S.26, S.51	**AIDS-definierende Ereignisse** **Anmerkung:** In SPRING-1 traten unter Dolutegravir 1 vs. 0 AIDS-definierende Ereignisse im Efavirenz-Arm auf (RR: 2,94 [95%-KI: 0,12; 70,56]; p=0,522). In SINGLE waren es in beiden Studien-Armen 5 Ereignisse (RR: 1,01 [95%-KI: 0,30; 3,47]; p>0,999). Es ist daher nicht nachvollziehbar, worauf das IQWiG die Aussage begründet „*die Effektrichtung beim an sich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) ist anders als bei den Surrogatendpunkten […*]“ Es gibt hier keinen Unterschied, daher ist der Begriff „andere Effektrichtung“ irreführend. Auch bei der SAILING-Studie liegt kein signifikanter Unterschied vor und daher ist der Begriff „andere Effektrichtung“ nicht zutreffend. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Aussage zur „Effektrichtung“ soll gestrichen werden. Der Satz weiter oben auf S.4 „Weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse zeigte sich im Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) ein statistisch signifikanter Unterschied	Die Darstellung der konkreten Studienergebnisse für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse erfolgt im Beschluss für a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene in der Tabelle „Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Efavirenz (Woche 96) [Studien SPRING-1 und SINGLE]“ (S. 4f.) und für c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt in der Tabelle „Vergleich des Therapieregimes Dolutegravir vs. Raltegravir (Woche 48) [Studie SAILING]“ (S. 9f.). a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene 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. (TG, S. 9) c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Be-

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zwischen den Behandlungsgruppen“, beschreibt die Datenlage aus Sicht von ViiV Healthcare ausreichend und zutreffend. Gleiches gilt für die Population der vorbehandelten Patienten.	handlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt 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. (TG, S. 14)
S.6, S.44, S.63	**Patientenpopulation in der SAILING-Studie** **Anmerkung:** Nach dem Verständnis des IQWiG schloss die SAILING Studie nur Patienten ein, für die „Integrase-Inhibitoren zwangsläufig ein Bestandteil der Therapie“ sein mussten. Es handelt sich jedoch um Patienten für die ein Integrase-Inhibitor, Dolutegravir oder Raltegravir eine Therapieoption darstellte. Der „Kann“-Charakter des Begriffs „Therapieoption“ wird deutlich, wenn man einen näheren Blick auf das Studienprotokoll wirft (siehe Tabelle 22). Neben der mindestens einen bis maximal zwei aktiven Substanzen, die die individuelle Hintergrundtherapie enthalten musste, konnten die Patienten auch auf weitere Substanzen ansprechen. Einschlusskriterium für die Studie war eine Resistenz gegen Substanzen aus mindestens zwei Wirkstoffklassen, was nicht zwingend bedeutet, dass eine Resistenz gegen die gesamte Klasse vorlag. 53% der Patienten wie-	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. Patien-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sen Resistenzen gegen Wirkstoffe aus zwei Klassen auf, 35% gegen Wirkstoffe aus drei Klassen und 11% gegen Wirkstoffe aus vier Klassen. Dies verdeutlicht, dass damit auch noch andere Kombinationen – ohne INI - als Therapieoptionen möglich gewesen wären. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass vor allem bei vorbehandelten Patienten auch auf andere Hintergrundtherapien als den klassischen Backbone aus 2 NRTI zurückgegriffen wird, wie auch in SAILING ersichtlich. Festzuhalten ist somit, dass es sich bei den Patienten in der SAILING-Studie um Patienten handelt, für die Integrase-Inhibitoren eine Option darstellen, die aber grundsätzlich auch mit anderen Therapieoptionen hätten behandelt werden können. **Vorgeschlagene Änderung:** „Zwangsläufig“ wird gestrichen – die Aussage wird korrigiert in „Patienten, für die ein Integrase-Inhibitor eine Therapieoption darstellt“.	ten aus dem Dolutegravir-Arm konnten nach 48 Wochen in eine open-label-Phase wechseln. Die Hintergrundtherapie bestand aus mindestens einem und höchsten 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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) 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. (TG, S. 12f.)
S. 83 + Tabelle 30, .86	**Anzahl und Bezeichnung der Patienten in der Zielpopulation** **Anmerkung:** ViiV Healthcare hat sich bei der Angabe der Patientenzahlen in der Zielpopulation an vorangehenden Beschlüssen des G-BA orientiert ([28]Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA) 2012), in denen der G-BA die Zahl der nicht-vorbehandelten Patienten über die, der laut	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 RKI[34]. Demnach lebten Ende 2012 ca. 78

[34] Epidemiologisches Bulletin 11. November 2013 / Nr. 45, Robert Koch Institut

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Robert-Koch-Institut jährlich neudiagnostizierten Patienten berechnet. Der Vorschlag des IQWiG die Zielpopulation nun auf alle HIV-Infizierte in Deutschland zu erweitern, diejenigen ohne Therapie eingeschlossen, ebenso diejenigen, die noch nicht diagnostiziert sind, ist aus Sicht von ViiV Healthcare nicht nachvollziehbar. Dies vor allem vor dem Hintergrund, dass die Zahl der Diagnostizierten ohne Therapie seit 2007 auf stabilem Niveau ist ([29]Robert Koch Institut (RKI) 2013). **Vorgeschlagene Änderung und Konkretisierung für Tabelle 33:** Die Zahlen des pU für nicht-vorbehandelte Patienten in der Zielpopulation sollte mit 2.610 übernommen werden. Ebenso die Zahl der vorbehandelten Patienten ohne Integrase-Resistenzen mit 38.084 sowie die der vorbehandelten Patienten mit Integrase-Resistenzen mit 6.721. Der Anteil der Patienten ohne Integrase-Resistenzen entspricht wie in Punkt 3 ausgeführt 85% der vorbehandelten Patienten. Hinzuzufügen ist, dass sich die Benennung der vorbehandelten Patienten nicht mit der Fachinformation deckt. Das Unterschei-	000 Personen mit einer HIV-Infektion in Deutsch-land, 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 Jahren[35] bei der Ermittlung bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen nicht gesondert aufgeführt. Von den laut 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 Neu-infektionen und 550 Todesfälle als Schätzung für

[35] 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.

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dungskriterium ist, ob eine INI-Resistenz dokumentiert oder vermutet wird. Die Bezeichnung der Patientenpopulationen bedarf daher einer Änderung: es handelt sich um Patienten ohne bzw. mit Integrase-Resistenzen. Die Bezeichnung „INI-Behandlung angezeigt bzw. nicht angezeigt“ oder auch „Integrase-Bedarf“ ist irreführend und soll daher wie vorgeschlagen durchgehend ersetzt werden. Zudem ist der Anteil der vorbehandelten Patienten ohne Integrase-Resistenzen aufgrund der repräsentativen Datenbankerhebung (siehe Punkt 3 im allgemeinen Teil) mit 85% quantifizierbar und soll an entsprechender Stelle als eben dieser Anteil festgehalten werden.	die entsprechenden Neuinfektionen und Todesfälle für das Jahr 2013 geeignet sind, ist für das Jahr 2014[36] 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 Bundes[37] sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert. Somit resultieren für die GKV-Zielpopulation ca. 12 600 therapienaive sowie ca. 44 800 antiretroviral vorbehandelte Patienten.
S.87, Tabelle 34	**Anmerkung:** Tabelle 34 stellt die Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient dar. Das IQWiG gibt in dieser Tabelle auch die Kosten der Backbone-Therapien (jeweils 2 NRTI) an. Aus Sicht von ViiV Healthcare ist diese Angabe verzichtbar, da sich der Backbone zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterscheidet und es hier nur um einen Bestandteil des Regimes geht und nicht um das komplette Regime.	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

[36] Betrachtet wird der Jahresanfang.
[37] GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=249D.

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die Jahrestherapiekosten der Backbone-Therapien sollten in Tabelle 34 gestrichen werden.	vorbehandelter Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren wird unter Berücksichtigung der jeweils für die Anwendung zugelassenen Altersgruppen die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Hierfür werden nach der aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie die folgenden Alternativen („Backbone“ mit jeweils einem der genannten Kombinationspartner) empfohlen: Kombinationen von Nukleosid-/Nukleotidanaloga als „Backbone“: Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin oder Lamivudin und Tenofovirdisoproxil 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

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eine Option als Kombinationspartner bei erwachsenen Patienten. (TG, S. 17f.)
S.87, Tabelle 34	**Anmerkung:** Das IQWiG unterscheidet bei vorbehandelten erwachsenen Patienten, ob eine INI Behandlung angezeigt ist oder nicht. Diese Unterscheidung deckt sich nicht mit der Fachinformation. Das Unterscheidungskriterium ist, ob eine INI-Resistenz dokumentiert oder vermutet wird. Ohne dokumentierte INI-Resistenz wird einmal täglich 50mg Dolutegravir eingenommen. Die Jahrestherapiekosten liegen dann bei 10.720,29€. Liegt eine INI-Resistenz vor, so sollen zweimal täglich 50mg eingenommen werden, d.h. die Kosten liegen bei 21.440,59€. **Vorgeschlagene Änderung:** Untergliederung der Population der vorbehandelten Patienten in zwei Subgruppen und folgende Jahrestherapiekosten für Dolutegravir: Patienten ohne dokumentierte oder vermutete INI-Resistenz – kurz ohne INI-Resistenz: 10.720,29€ Patienten mit dokumentierter oder vermuteter INI-Resistenz – kurz	Die Kostendarstellung für die 50mg- und 100mg-Dosierung von Dolutegravir erfolgt im Beschluss unter 4. Therapiekosten (ab S. 12).

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit INI-Resistenz: 21.440,59€	
S.87, Tabelle 34	**Anmerkung:** Das IQWiG gibt bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten (individuelle ART) als Kosten der Therapie (ohne Backbone) eine Spannbreite von 4.477,41€ bis 12.597,57€ an, die Efavirenz, Darunavir+Ritonavir, Atazanavir+Ritonavir sowie die Therapie mit Raltegravir umfasst. ViiV Healthcare hat im Dossier Daten vorgelegt, wie häufig diese Therapien anteilig in der Population vorbehandelter Patienten eingesetzt werden. Diese Anteile sind: Efavirenz 12,77%, Darunavir+Ritonavir 32,67%, Atazanavir+Ritonavir 20,78%, Raltegravir 33,79%. Ein gewichteter Mittelwert spiegelt die tatsächlich entstehenden Behandlungskosten besser wieder als die vom IQWiG angegebene Spanne. ([30]therapywatch 2013). **Vorgeschlagene Änderung:** Die Spanne der Kosten sollte durch einen gewichteten Mittelwert	Kosten der Arzneimittel: […] 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 entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Hierfür werden nach der aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie die folgenden Alternativen („Backbone“ mit jeweils einem der genannten Kombinationspartner) empfohlen: Kombinationen von Nukleosid-/Nukleotidanaloga als „Backbone“: Tenofovirdisoproxil und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin oder Lamivudin und Tenofovirdisoproxil oder Zidovudin und Lamivudin. Wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können: Didanosin und Lamivudin oder Didanosin und Emtricitabin.

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ersetzt werden, d.h. die Jahrestherapiekosten der individuellen ART (ohne Hintergrundtherapie) betragen: 10.211,13€.	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. (TG, S. 17f.)

Referenzliste

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) and österreichische AIGS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitline zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) und österreichische AIGS-Gesellschaft . 22-2-2012. (eingesehen am 17-12-2013)

2. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 1-5-2014. (eingesehen am 6-5-2014)

3. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 - Rilpivirin vom 5. Juli 2012. 2012. (eingesehen am 17-12-2013)

4. Institut für Qualität und Witschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilvipirin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte Nr. 127. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen . 12-4-2012. (eingesehen am 3-6-2014)

5. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 202-B-067/2012-B-068, Dolutegravir in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem HIV (Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene), Fixe Kombination Dolutegravir /Abacavir/Lamivudin in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem HIV (Erwachsene). 18-3-2013. (eingesehen am 21-3-2013)

6. Sabin, Caroline A., Hill, Teresa, Lampe, Fiona, Matthias, Ryanne, Bhagani, Sanjay, Gilson, Richard, Youle, Mike S., Johnson, Margaret A., Fisher, Martin, and Scullard, George. Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy (HAART) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study. Bmj 330, 695. 2005. BMJ.

7. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Triple-class virologic failure in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years. Archives of internal medicine 170, 410. 2010. Am Med Assoc.

8. Sherr, Lorraine, Lampe, Fiona, Norwood, Sally, Leake-Date, Heather, Fisher, Martin, Edwards, Simon, Arthur, Gilly, Anderson, Jane, Zetler, Sarah, and Johnson, Margaret. Successive switching of antiretroviral therapy is associated with high psychological and physical burden. International journal of STD & AIDS 18, 700-704. 2007. SAGE Publications.

9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal 4 products for the treatment of HIV infection (Draft). European Medicines Agency . 19-9-2013. (eingesehen am 5-6-2014)

10. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. 2013. (eingesehen am 5-6-2014)

11. Vella, Stefano and Palmisano, Lucia. The global status of resistance to antiretroviral drugs. Clinical infectious diseases 41, S239-S246. 2005. Oxford University Press.

12. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Rilpivirin vom 5. Juli 2012. 5-7-2012. (eingesehen am 5-6-2014)

13. Eron, Joseph J., Cooper, David A., Steigbigel, Roy T., Clotet, Bonaventura, Gatell, Jose M., Kumar, Princy N., Rockstroh, Jurgen K., Schechter, Mauro, Markowitz, Martin, and Yeni, Patrick. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. The Lancet infectious diseases 13, 587-596. 2013. Elsevier.

14. Eron, Joseph J., Young, Benjamin, Cooper, David A., Youle, Michael, DeJesus, Edwin, Andrade-Villanueva, Jaime, Workman, Cassy, Zajdenverg, Roberto, Fätkenheuer, Gerd, and Berger, Daniel S. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. The Lancet 375, 396-407. 2010. Elsevier.

15. Rockstroh, Jürgen K., DeJesus, Edwin, Lennox, Jeffrey L., Yazdanpanah, Yazdan, Saag, Michael S., Wan, Hong, Rodgers, Anthony J., Walker, Monica L., Miller, Michael, and DiNubile, Mark J. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1–infected patients: final 5-year results from STARTMRK. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 63, 77-85. 2013. LWW.

16. Cahn, Pedro, Pozniak, Anton L., Mingrone, Horacio, Shuldyakov, Andrey, Brites, Carlos, Andrade-Villanueva, Jaime F., Richmond, Gary, Buendia, Carlos Beltran, Fourie, Jan, and Ramgopal, Moti. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. The Lancet 382, 700-708. 2013. Elsevier.

17. Raffi, Francois, Jaeger, Hans, Quiros-Roldan, Eugenia, Albrecht, Helmut, Belonosova, Elena, Gatell, Jose M., Baril, Jean Guy, Domingo, Pere, Brennan, Clare, and Almond, Steve. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet infectious diseases 13, 927-935. 2013. Elsevier.

18. Fachinformation Raltegravir (Isentress®). 2013. MSD Sharp & Dohme GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)

19. ViiV Healthcare GmbH. Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten - eine retrospektive anonymisierte epidemiologische Studie basierend auf zwei regionalen Patientendatenbanken. Studienprotokoll. Version 1.5 vom 28. Mai 2013. 28-5-2013. (eingesehen am 17-12-2013)

20. ViiV Healthcare GmbH. Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten. Ergebnisbericht vom 25.10.2013. 25-10-2013. (eingesehen am 17-12-2013)

21. Oette, M., Kaiser, R., Däumer, M., Fätkenheuer, G., Rockstroh, J. K., Knechten, H., Mitrenga, D., Beerenwinkel, N., Sagir, A., and Pfister, H. Epidemiologie der primären Medikamentenresistenz bei chronisch HIV-Infizierten in Nordrhein-Westfalen 2001-2005. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift 132, 977-982. 2007. -® Georg Thieme Verlag KG Stuttgart-À New York.

22. Mbisa, Jean L., Martin, Supang A., and Cane, Patricia A. Patterns of resistance development with integrase inhibitors in HIV. Infection and drug resistance 4, 65. 2011. Dove Press.

23. Johnson, Victoria A., Calvez, Vincent, Gunthard, H. F., Paredes, Roger, Pillay, Deenan, Shafer, Robert W., Wensing, Annemarie M., and Richman, Douglas D. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. Top Antivir Med 21, 6-14. 2013.

24. Hightower, Kendra E., Wang, Ruolan, DeAnda, Felix, Johns, Brian A., Weaver, Kurt, Shen, Yingnian, Tomberlin, Ginger H., Carter, H. Luke, Broderick, Timothy, and Sigethy, Scott. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. Antimicrobial agents and chemotherapy 55, 4552-4559. 2011. Am Soc Microbiol.

25. Kobayashi, Masanori, Yoshinaga, Tomokazu, Seki, Takahiro, Wakasa-Morimoto, Chiaki, Brown, Kevin W., Ferris, Robert, Foster, Scott A., Hazen, Richard J., Miki, Shigeru, and Suyama-Kagitani, Akemi. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. Antimicrobial agents and chemotherapy 55, 813-821. 2011. Am Soc Microbiol.

26. Eron, Joseph J., Clotet, Bonaventura, Durant, Jacques, Katlama, Christine, Kumar, Princy, Lazzarin, Adriano, Poizot-Martin, Isabelle, Richmond, Gary, Soriano, Vincent, and Ait-Khaled, Mounir. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. Journal of Infectious Diseases 207, 740-748. 2013. Oxford University Press.

27. US Food and Drug Administration. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. Federal Register 72, 60681-60682. 2009. (eingesehen am 2-6-2014)

28. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Juli 2012. 2012. (eingesehen am 17-12-2013)

29. Robert Koch Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2012. Datenstand: 1. März 2013. Berlin. 1-3-2013. (eingesehen am 17-12-2013)

30. therapywatch. Pre-treated patients (total minus naive) and latest MAT: market shares (ll) excl. sw tolera. 31-12-2013. (eingesehen am 9-1-2014)

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	4. Juni 2014
Stellungnahme zu	Dolutegravir (Tivicay®)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Mai 2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dolutegravir (Tivicay®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu einem differenzierten Ergebnis (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014): • Für therapienaive Erwachsene: Beleg für eine beträchtlichen Zusatznutzen • Für therapienaive Jugendliche (ab 12 Jahren): Zusatznutzen nicht belegt • Für vorbehandelte Erwachsene: o INI (Integrase-Inhibitor) Behandlung angezeigt: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen o INI Behandlung angezeigt Zusatznutzen nicht belegt • Für vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren): Zusatznutzen nicht belegt Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dolutegravir (Tivicay®). BI ist Zulassungsinhaber des nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitors (NNRTI) Nevirapin (Viramune®) zur Behandlung	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von HIV-1-Infizierten, der in Europa seit 1998 zugelassen ist (European Medicines Agency, 2011).	
Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Dolutegravir einen medizinisch-fachlichen Berater (Herr Dr. med. Ingo Carsten Niemetz, Kassel) einbezogen. Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, das eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll medizinischer Fachgesellschaften und der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	
Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachlichen Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu gegeben dazu Stellung zu beziehen, wäre einer Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fachlichen Berater.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. 2011. EPAR summary for the public: Viramune (nevirapine). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000183/WC500051483.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014. IQWiG Bericht Nr. 221: Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-455/2014-05-13_Nutzenbewertung%20IQWIG_Dolutegravir.pdf [Aufgerufen am 03.06.2014].

5.3 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	05.06.2014
Stellungnahme zu	*Dolutegravir / Tivicay*
Stellungnahme von	*Janssen-Cilag, Johnson & Johnson-Platz 1, 41470 Neuss (Ansprechpartner: Dr. Jochen Fleischmann)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA bestimmte als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe der ART-vorbehandelten jugendlichen und erwachsenen Patienten mit humanen Immundefizienzvirus (Fragestellungen 3 und 4) eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel. Das IQWiG nimmt in seiner Stellungnahme zu Dolutegravir innerhalb dieser Fragestellungen eine Einschränkung in Bezug auf die berücksichtigte Zielpopulation vor. Die in der SAILING-Studie verwendete Vergleichstherapie (Raltegravir als Bestandteil der individuellen Therapie) erkennt es zugleich an: „Aufgrund der vorhandenen multiplen Resistenzen gegen antiretrovirale Wirkstoffe aus verschiedenen Wirkstoffklassen kann davon ausgegangen werden, dass bei den untersuchten Patienten ein INI zwangsläufiger Bestandteil des neuen Therapieregimes war. Für diese Patientengruppe kann daher das in der SAILING-Studie gewählte Vorgehen als angemessene Annäherung an eine optimierte individuelle Therapie angesehen werden. Die Konkretisierung hat jedoch zur Folge, dass aus der Studie SAILING keine Aussagen über die gesamte Zielpopulation der vorbehandelten Patienten abgeleitet werden können, sondern ausschließlich für Patienten, für die ein INI zwangsläufiger Bestandteil eines neuen Therapieregimes ist.“ (IQWiG 2005, S.44).	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: 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.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. (TG, S. 3f.) c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt 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) 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. (TG, S. 13) 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

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wenn aber ein Integrasehemmer zwangsläufig Bestandteil der optimierten Therapie dieser Patientenpopulation sein soll, dann müsste in der Konsequenz auch die einarmige VIKING-Studie in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, denn bei den eingeschlossenen Patienten wäre eine ethisch vertretbare alternative ART nicht darstellbar gewesen, da bei diesen Patienten eine Resistenz gegenüber dem einzigen anderen verfügbaren Integrasehemmer Raltegravir vorlag. Die Einschätzung des IQWiG, einen Integrase-Inhibitor als zwangsläufigen Bestandteil im Rahmen einer optimierten individuellen Therapie festzulegen, wird von der Janssen Cilag GmbH grundsätzlich geteilt. Es ist jedoch auf eine Unstimmigkeit im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung zur Elvitegravir-Fixkombination (2013) hinzuweisen. In dieser argumentiert das IQWiG, dass „obwohl der pU angibt, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, schränkt er sie auf wenige – in seinen Augen repräsentative – Therapieregime ein (EFV/FTC/TDF bzw. ATV/r+FTC/TDF bzw. RAL+FTC/TDF). Dieser Einschränkung wurde in der Nutzenbewertung nicht gefolgt. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie. Eine Einschränkung auf wenige Wirkstoffe ist vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll, da individuelle Kriterien (z. B. Nebenwirkungen oder Resistenzen) ggf. eine von der Präspezifizierung des pU abweichende Therapie notwendig machen.“ (IQWiG 2013, S.5). Janssen-Cilag ist der Ansicht, dass grundsätzlich auch mit einem einzigen repräsentativen Vergleichstherapieregime ein Nutzenbeweis im Rahmen der individualisierten ZVT erbracht werden kann.	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. (TG, S. 6) 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 pati-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entenindividuelle, 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. (TG, S. 5)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

IQWIG (2014), Dossierbewertung A 14-08, Dolutegravir –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

IQWiG (2013), Dossierbewertung A 13-25, Elvitegravir-Fixkombination – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	04.06.2014
Stellungnahme zu	Dolutegravir Tivicay ® *Stellungnahme - Dolutegravir - 2014-02-15-D-099*
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellung-nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16-17		*„In der Nutzenbewertung werden die beiden Messwerte zum Virologischen Ansprechen und die CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dargestellt. Da die Effektrichtung beim an sich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) anders ist als bei den Surrogatendpunkten, ergibt sich in der Gesamtschau der 3 Endpunkte kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber Efavirenz.“* Wir weisen darauf hin, dass die Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen einer Überlegenheit von Dolutegravir gegenüber Efavirenz nicht widersprechen, denn das 95% Konfidenzintervall überstreicht die 1,0 und reicht bis zu einem relativen Risiko von 0,37 zugunsten von Dolutegravir. **Insofern liegt Evidenz für eine inkonsistente Gesamtschau der drei Endpunkt gerade nicht vor.**	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:

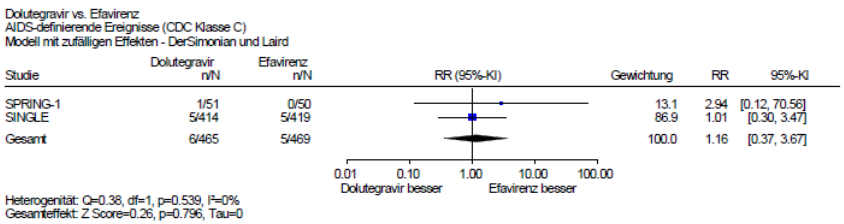

Abbildung 2: Meta-Analyse, AIDS-definierende (CDC Klasse C Ereignisse), Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

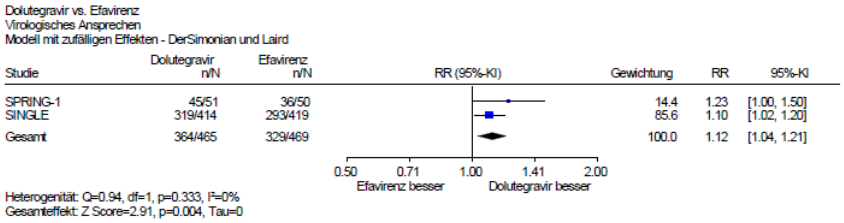

Abbildung 3: Meta-Analyse, virologisches Ansprechen, Dolutegravir vs. Efavirenz, Effektschätzer: Relatives Risiko (RR)

Darüberhinaus weisen wir darauf hin, dass die medizinische Fachwelt sowie die Zulassungsbehörden[1-2] das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl als valide Endpunkte zur Beurteilung von antiretroviralen Arzneimitteln erachten. Die Studien sind nicht dazu angelegt, statistisch signifikante Effekte auf AIDS-definierende Ereignisse zu erzielen.

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 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 Un-

			terschied 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.)

Literaturverzeichnis

1. FDA, 2002:: Guidance for Industry Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval [Zugriff: 04.06.2014]:URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070968.pdf

2. EMA, 2008: European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 04.06.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003399.pdf

5.5 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	4. Juni 2014
Stellungnahme zu	Dolutegravir (Tivicay®)
Stellungnahme von	*Gilead Sciences GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Klinische Morbiditätsendpunkte im Bereich HIV Zur Bewertung der Morbidität zieht das IQWiG primär den Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ heran, da dieser „direkt die in der Indikation bedeutsamen AIDS-definierenden Erkrankungen abbildet“; die Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl werden „ergänzend dargestellt“. Das IQWiG begründet dieses Vorgehen wie folgt: „Er [der Endpunkte 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 (ART) ist es, das Auftreten der in diesem Endpunkt zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant. Auch die EMA empfiehlt ergänzend zu den in der vorliegenden Indikation etablierten Surrogatparametern (virologisches Ansprechen, CD4-Zellzahl) die Erhebung krankheits-spezifischer klinischer Ereignisse und hält dabei die CDC-Klassifizierung für geeignet.“ Viruslast und CD4-Zellzahl bezeichnet das IQWiG als „per se keine patientenrelevanten Endpunkte“. Die klare Korrelation zwischen den Surrogat-Parametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [1, 2]; entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 aus-	<u>Morbidität</u> […] 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. Pneu-

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nahmslos unter Verwendung der Surrogate durchgeführt. Klinische Endpunkt-Studien sind vor dem Hintergrund der heute verfügbaren hochwirksamen ART hingegen kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Das IQWiG selbst bestätigt die Validität der Surrogatparameter in der Nutzenbewertung zur Elvitegravir-Fixkombination wie folgt [3]: „Eine fundierte wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dieser Frage findet sich in einer Arbeit von Michael D. Hughes 2005 […]. Dort ist die Vorhersagefähigkeit von Effekten bezüglich der CD4-Zellzahl auf Effekte bezüglich des kombinierten Endpunktes „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ dargestellt. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation auf Effektebene, sodass auch die CD4-Zellzahl als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft werden kann.“ Entsprechend der vorliegenden Evidenz zur Validität der Surrogate empfiehlt die EMA zwar die ergänzende Erhebung und Dokumentation von klinischen Outcomes wie AIDS-definierenden Ereignissen der CDC Klasse C (im folgenden CDC C) in klinischen Studien – den klar empfohlenen Wirksamkeitsendpunkt in Studien stellt jedoch die Viruslast dar [4]: „*The suppression of HIV replication is an established surrogate endpoint for clinical benefit, maintained immune status and durability of the virological response by preventing the selection of resistant variants. […] the proportion of subjects that achieves and maintains suppression of the plasma viral load to below the limit of quantification (<LLOQ of the HIV-RNA assay used) is the preferred primary efficacy outcome measure*.“ Die vorrangige Berücksichtigung eines klinischen Endpunktes, bzw. des klinischen Endpunktes „AIDS-definierende Er-	monien) 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-Definition des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) 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. Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eignisse“, bei lediglich ergänzender Darstellung der validierten Surrogatparameter widerspricht somit arzneimittelzulassungsrechtlichen Kriterien und ist nicht gerechtfertigt. Zudem stellen speziell die AIDS-definierenden Ereignisse einen besonders ungeeigneten Parameter dar: Zu den klinischen Endpunkten, die in den klinische Studienberichten gemäß EMA-Leitlinien zu erheben und zu dokumentieren sind, gehören die AIDS-definierenden Ereignisse CDC C, basierend auf den Kriterien von 1993 [5]. Die eigentliche Zielsetzung des Klassifizierungssystems des Centers of Disease Control and Prevention (CDC) ist dabei primär die strukturierte Dokumentation nach Stadien der HIV-Infektion, d. h. die epidemiologische Erfassung von AIDS-Erkrankungen. Die von der CDC spezifizierten AIDS-definierenden Ereignisse der Klasse C sind somit einzig dadurch gekennzeichnet, dass sie in Folge der erworbenen Immunschwäche (Acquired Immune Deficiency) gehäuft vorkommen. Vor diesem Hintergrund umfassen AIDS-definierende Ereignisse eine heterogene Gruppe 26 verschiedener Diagnosen, unter denen bestimmte Erkrankungen auch nur bei chronischem Verlauf als AIDS-definierend anzusehen sind (Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen). Grundsätzlich ist zu unterscheiden zwischen AIDS-definierenden Ereignissen, die in Folge der Immunschwäche auftreten und Ereignissen, die unter einer wirksamen ART vorkommen. Im Rahmen der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC C) werden somit eine Vielzahl von Diagnosen zusammengefasst, so dass Einzelfälle aus diesem überaus weiten Diagnosespektrum nicht ungeprüft zugrunde gelegt werden können. Eine rein quantitative Betrachtung ist daher weder aus regulatorischer noch aus medizinischer Sicht sinnvoll und ausreichend.	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. (TG, S. 8f.)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine zusätzliche Problematik bei der Beurteilung und Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse stellt das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) dar, das bei geschwächtem Immunstatus mit einer geschätzten Inzidenz [6] von etwa 13% auftritt: Das Immunrekonstitutionssyndrom ist definiert als eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, das in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer ART steht; Kriterien für ein IRIS sind ein Viruslast-Abfall von mindestens einer Log-Stufe und die fehlende Erklärbarkeit der Symptomatik (erwarteter Verlauf einer bestehenden Infektion, Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Non-Adhärenz). Zu unterscheiden sind dabei vorbestehende subklinische Infektionen (die unter einer ART demaskiert werden) von bereits zu Beginn der Therapie klinisch evidenten Infektionen (die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern). Das heißt, dass die Ursache von bestimmten AIDS-definierenden Erkrankungen auch ein IRIS und damit die an sich erwünschte gute immunologische Wirksamkeit einer ART sein kann. Aufgrund dieser Ausführungen folgt, dass zur validen Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC C) somit immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung der Einzeldiagnosen und der individuellen Patientenanamnese gehört. Zudem sollte die Betrachtung der validierten Surrogatparameter CD4-Zellzahl und Viruslast im Vordergrund stehen; wenn überhaupt, sollten die AIDS-definierenden Ereignisse individuell betrachtet und maximal ergänzend hinzugezogen werden.	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. (TG, S. 8)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Bereich HIV Der Symptom Distress Module (SDM) (auch HIV Symptom Index, HIVSI) ist ein HIV-spezifisches, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von	<u>Morbidität</u> 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

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
20 prädefinierten, unterschiedlichen Symptomen aus dem allgemeinbefindlichen, gastrointestinalen, dermatologischen und zentralnervösen Bereich [7]. Der Patient gibt im HIVSI einerseits an, ob er das spezifische Symptom erlebt hat, und bewertet andererseits, ob überhaupt und wenn ja, wie sehr ihn das Symptom tatsächlich gestört hat. Justice et al. beschreiben die Zielsetzung des HIVSI wie folgt: "*Our objective was to develop and initially validate a brief, self-reported HIV symptom index tailored to patients exposed to multidrug antiretroviral therapies and protease inhibitors […]*." Des Weiteren beschreiben die Autoren die Relevanz der HIV-Symptome wie folgt: *"HIV symptoms are strongly associated with health-related quality of life; effective symptom management could improve quality of life by directly lessening the burden of symptoms experienced."* Der SDM (HIVSI) dient somit primär der Erfassung von unerwünschten Ereignissen unter Therapie und Messung der assoziierten Lebensqualität – die Zuordnung des Endpunkts SDM (HIVSI) ist nicht nachvollziehbar.	Distress Module [SDM]) vor. (TG, S. 8) *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. (TG, S. 10)
Normative Festlegung von Schwellenwerten für Effektstärken Ungeachtet einer vorliegenden statistischen Signifikanz, leitet das IQWiG aus klinischen Endpunkten keinen Zusatznutzen ab, wenn die Effektstärke nach Auffassung des IQWiG nur „geringfügig" ist – in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen ist dies gemäß IQWiG der Fall, wenn das obere Konfidenzintervall oberhalb einer Schwelle von 0,9 liegt. Eine rein normative Festlegung irgendeines Schwellenwerts lässt die tatsächliche Patientenrelevanz und damit auch die potentielle Auswirkung eines bestimmten unerwünschten Ereignisses auf das virologische	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Outcome und damit die Morbidität vollkommen außer Acht: Neben der Wirksamkeit der antiretroviralen Substanzen ist gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien [8] „[…] die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg […]. Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich an der Lebenssituation, den Koinfektionen, Komorbiditäten der Patienten und dem Nebenwirkungsprofil der Medikamente orientieren.“ Diese Optimierung und Individualisierung der Therapie dient vor allem auch der Vermeidung der Entwicklung Resistenz-assoziierter Mutationen: Resistente Viren schränken therapeutische Optionen ein und erhöhen zudem Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert: Aufgrund der limitierten Optionen hat der Behandler nicht mehr die Möglichkeit, ein individuell optimales Regime zusammenzustellen und somit auch die Adhärenz bestmöglich zu unterstützen [9]. Zudem steigt mit ansteigender Viruslast auch das Risiko für die Transmission des Virus; hinzu kommt, dass eine ART bei Vorliegen übertragener resistenter Viren von Anfang an komplizierter und im Zweifel auch teurer werden kann [10]. Die Herausforderungen im Hinblick auf die Adhärenz in der ART sind groß, denn der für eine optimale virale Suppression notwendige Adhärenz-Grad ist mit >95% besonders hoch. Bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz führen zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [11-14], Resistenzen [15-17] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [18]. Hinzu kommt, dass die Normalisierung der Lebenserwartung erfolgreich behandelter HIV-Infizierter zusammen mit dem in den Leitlinien empfoh-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lenen frühen Therapiebeginn den Lebenszeitraum, in dem eine antiretrovirale Medikation eingenommen werden muss, verlängern. Mit der Verlängerung des Therapiezeitraums [19-21] nimmt sowohl die Bedeutung der dauerhaften Adhärenz als auch der Bedarf an verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Substanzklassen deutlich zu. Aus diesen Gründen stellt gemäß Leitlinien die Förderung der Adhärenz einen wichtigen Schwerpunkt in der Behandlung HIV-infizierter Patienten dar. Umfragen unter Patienten haben gezeigt, dass Nebenwirkungen und die Komplexität des Regimes den größten Einfluss auf die Adhärenz haben [22-28]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und -abbrüche, aber auch für Nicht-Adhärenz [29]. Unabhängig von der Effektstärke ist damit bei einer lebenslang einzunehmenden Therapie, die eine derart hohe Adhärenz erfordert, wie eine ART jede Verbesserung als patienten- und damit nutzenbewertungsrelevant anzusehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 82, Zeile 21	**Anmerkung:** In Abschnitt 3.2.2 beschreibt das IQWiG den Einnahmemodus von Tenofovir/Emtricitabin wie folgt: „Tenofovir/Emtricitabin sowie Lamivudin/Zidovudin werden zweimal täglich eingenommen. Abacavir/Lamivudin wird einmal täglich eingenommen." **Vorgeschlagene Änderung:** • Korrektur: Die Einnahme von Tenofovir/Emtricitabin erfolgt einmal täglich [30].	Im Beschluss über die Nutzenbewertung von Dolutegravir ist die einmal tägliche Gabe der Kombination Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Berechnungsbasis für die Kostenermittlung (Beschluss, S. 14ff.)
S. 83, Zeilen 16-20	**Anmerkung:** In Abschnitt 3.3. beschreibt das IQWiG die nicht-vorbehandelte Zielpopulation wie folgt: „Gemäß Definition der Zielpopulation in der Dossiervorlage kommen neben inzidenten Fällen auch prävalente, bisher therapienaive Patienten sowie prävalente noch nicht diagnostizierte Patienten für einen ART-Therapiebeginn in Frage." **Position Gilead Sciences:** In der aktuellen Dossier-Vorlage gibt der G-BA unter Abschnitt 3.2.4 für die Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation fol-	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 RKI[38]. Demnach lebten Ende 2012 ca. 78 000 Personen mit einer HIV-Infektion in Deutsch-land, darunter ca.

[38] Epidemiologisches Bulletin 11. November 2013 / Nr. 45, Robert Koch Institut

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gendes vor: „[…] Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.“ Der G-BA spricht hier explizit die nicht-therapierten Patienten an, nicht jedoch die nicht-diagnostizierten. Entsprechend berechnet der G-BA die nicht-vorbehandelte Population in den tragenden Gründen zum Beschluss zu Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil [31] wie folgt: “Die Anzahl der Patienten basiert auf den Angaben des RKI, aufgrund derer Ende 2012 ca. 78.000 Personen mit HIV-Infektion in Deutschland lebten, davon 64.000 Personen bereits diagnostiziert. Der Anteil, der bereits antiretroviral therapiert wird, beträgt nach dem RKI 50.000; so dass aufgrund der Differenz der Gesamtzahl der diagnostizierten und der bereits antiretroviral therapierten Personen von 14.000 therapienaiven und bereits diagnostizierten HIV-infizierten Personen in Deutschland ausgegangen wird. Eine Therapie mit Stribild® ist aufgrund der Fachinformation bei einer Kreatinin-Clearance von unter 70 ml/min nicht empfohlen. Angaben zur Kreatinin-Clearance stammen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, sie beruhen auf den Daten einer	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 Jahren[39] bei der Ermittlung bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen nicht gesondert aufgeführt. Von den laut 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 Neu-infektionen und 550 Todesfälle als Schätzung für die entsprechenden Neuinfektionen und Todesfälle für das Jahr 2013 geeignet sind, ist für das Jahr 2014 mit ca. 81 000 HIV Infizierten zu rechnen, wobei bei einem Diagnoseanteil von 82% von

[39] 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.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kohorte von 35.192 HIV positiven Personen, der Anteil mit einer Kreatinin-Clearance von >70 ml/min betrug 93,1%. Bei 93,8% der Zielgruppe ist davon auszugehen, dass sie keine Resistenz-assoziierte Mutation gegen EVG/COBI/FTC/TDF aufweisen. Somit resultiert eine Zahl von ca. 10.900 therapienaiven und ca. 38.900 therapieerfahrenen GKV-versicherten Patienten." Der G-BA legt der Berechnung die Anzahl der nicht-therapierten Patienten und nicht die Zahl der nicht-therapierten und nicht-diagnostizierten Patienten zugrunde (Berechnung: 14.000 x 93,1% = 13.034 x 93,8% = 12.226 x 89% = 10.881). Dies ist nicht nur nachvollziehbar und plausibel, sondern entspricht vor dem Hintergrund der epidemiologischen Daten des RKI (www.rki.de) auch der Versorgungsrealität: So sind die Anzahl der HIV-Neuinfektionen und die Anzahl der HIV-Erstdiagnosen über die letzten Jahre fast identisch, z. B. die Anzahl der Neudiagnosen ist nicht höher als die Anzahl der Neuinfektionen. Entsprechend ist davon auszugehen, dass die Anzahl der nicht-diagnostizierten Patienten nahezu unverändert ist. Die Tatsache, dass diese Patienten nicht diagnostiziert sind, schließt eine ART in dieser Population aus – entsprechend sind diese Patienten in der Berechnung der Zielpopulation nicht zu berücksichtigen. **Vorgeschlagene Änderung:**	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 Bundes sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert. Somit resultieren für die GKV-Zielpopulation ca. 12 600 therapienaive sowie ca. 44 800 antiretroviral vorbehandelte Patienten. (TG, S. 16f.)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Berücksichtigung der nicht-therapierten Patienten; nicht-diagnostizierte Patienten bleiben unberücksichtigt (gemäß G-BA Vorlage).	

Literaturverzeichnis

[1] Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.

[2] Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. The New England journal of medicine. 1996 Oct 10;335(15):1091-8.

[3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination–Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 119. 2013.

[4] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Draft. EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2013.

[5] Schneider E, Whitmore S, Glynn MK, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT, et al. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years - United States, 2008 (Appendix A: AIDS-Defining Conditions). 2008. URL: http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5710.pdf (aufgerufen am: 27.05.2014).

[6] Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. The Lancet infectious diseases. 2010 Apr;10(4):251-61.

[7] Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G, et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. Journal of clinical epidemiology. 2001 Dec;54 Suppl 1:S77-90.

[8] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04_2012.2 vom 22. Februar. 2012. URL: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf (aufgerufen am: 27.05.2014).

[9] Chesney M. Adherence to HAART regimens. AIDS patient care and STDs. 2003 Apr;17(4):169-77.

[10] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2014. URL: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf (aufgerufen am: 26.05.2014).

[11] Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. Aids. 2001 Jun 15;15(9):1181-3.

[12] Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. Int J STD AIDS. 2004 Dec;15(12):803-10.

[13] Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. Clin Infect Dis. 2002 Apr 15;34(8):1115-21.

[14] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med. 2000 Jul 4;133(1):21-30.

[15] Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. Lancet. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.

[16] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardiere A, Dargere S, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.

[17] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. The New England journal of medicine. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.

[18] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. Aids. 2011 Jan 28;25(3):279-90.

[19] Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):87-95.

[20] Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. Aids. 2012 Jan 28;26(3):335-43.

[21] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet. 2008 Jul 26;372(9635):293-9.

[22] Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. Patient Prefer Adherence. 2010;4:115-25.

[23] Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. Aids. 2010 Nov 27;24(18):2835-40.

[24] Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. Aids. 2001 Jul 27;15(11):1369-77.

[25] Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. AIDS patient care and STDs. 2010 Feb;24(2):87-96.

[26] Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2009 Feb 15;48(4):484-8.

[27] Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. PLoS One. 2012;7(2):e31591.

[28] Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Jul 1;36(3):808-16.

[29] Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2000 Jun;30 Suppl 2:S171-6.

[30] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai. 2013.

[31] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil. 2013.

5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05.06.2014
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Tivicay®
Stellungnahme von	*Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA* *Arnulfstr. 29* 80636 München Ansprechpartner: Detlef Nouvertné Dr. Iris Kaspar

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Generell ist festzustellen, dass die von IQWiG angewandte Methodik nicht zur Feststellung des Zusatznutzens eines neuen Therapieregimes im Rahmen der lebenslangen Therapie von HIV-1 infizierten Patienten geeignet zu sein scheint. Diese lebenslange Therapie erfordert aufgrund von Therapieversagen und/oder Verträglichkeitsproblemen Therapieumstellungen. Im Rahmen der therapeutischen Entscheidung spielen therapiestrategische Überlegungen eine große Rolle, um für die Patienten Therapieoptionen für später notwendig werdende Umstellungen offen zu halten. Gerade im Rahmen strategischer Therapieentscheidungen kann neuen Substanzen große Bedeutung als Baustein der lebenslangen individuellen Therapie zukommen.	
Im Rahmen der Bewertung in IQWiG Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene) wird festgehalten, dass aufgrund der vorliegenden Vergleichsstudie mit Raltegravir ausschließlich Feststellungen für Patienten abgeleitet werden können, für die ein Integrase-Inhibitor zwangsläufiger Bestandteil eines neuen Therapieregimes ist. Hier erscheinen die Daten jedoch generell für Integrase-Inhibitoren geeignete Patienten aussagekräftig zu sein, wie in der Übersichtstabelle des Berichts auch aufgeführt.	c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt 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) erscheint die Wahl von Raltegravir als Vergleichstherapie im vorliegenden Fall nachvollziehbar. Jedoch wurden aufgrund der Einschlusskriterien

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. (TG, S. 13)
Bei der Gruppe der vorbehandelten Patienten wird in der Bewertung das virologische Ansprechen mit den Ergebnissen des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse abgewogen, desweiteren wurden die fehlenden Unterschiede bei der CD4-Zellzahl festgehalten. Gerade in dieser schwierig zu behandelnden, stark therapieerfahrenen Patientengruppe ist zunächst eine effektive Kontrolle der Viruslast vorrangig, um eine weitere Akkumulation von Resistenzen zu verhindern. Mit einem signifikanten Effekt bei der CD4-Zellzahl ist in diesem Patientenkollektiv bei zeitnaher Therapieumstellung nicht zu rechnen und nachgeordnet. Insofern kommt dem virologischen Ansprechen als primärem Wirksamkeitsparameter eine entscheidende Bedeutung zu.	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)"

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ist ebenfalls patientenrelevant. Gemäß der CDC-Definition[40] des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) 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.[41] (TG, S. 8f.) c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt *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. (*s.o.; TG. S. 8f.*)

[40] 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).
[41] Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. (TG. S. 14)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2014
Stellungnahme zu	Dolutegravir (Tivicay®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Tina Orben*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15.5.2014 die vom IQWiG durchgeführte Nutzenbewertung Dolutegravir (Tivicay®) von ViiV Healthcare GmbH (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/104). Dolutegravir 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. Der Bewertung von Dolutegravir liegt zunächst eine differenzierte Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde. Diese sieht in Abhängigkeit vom Therapiestatus und dem Alter folgende Unterteilung vor: • Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) bei nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen, • Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Abacavir plus Lamivudin) bei nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Jugendlichen ab 12 Jahren • Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre.	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertung des IQWiG basiert auf drei Zulassungsstudien (SPRING-1 und SINGLE zu therapienaiven Erwachsenen sowie SAILING zu vorbehandelten Erwachsenen). Der primäre Endpunkt in allen Studien war das virologische Ansprechen. Das Anwendungsgebiet von Dolutegravir wird im Rahmen der Nutzenbewertung in insgesamt 5 Subpopulationen aufgeteilt: (1) therapienaive Erwachsene, (2) therapienaive Jugendliche ab 12 Jahre, (3) vorbehandelte Erwachsene, falls eine Integrase-Inhibitor (INI)-Therapie angezeigt ist, (4) vorbehandelte Erwachsene, falls keine INI-Therapie angezeigt ist und (5) vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahre. Für die 1. Subpopulation sah das Institut insgesamt einen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen, der aus ausschließlich positiven Effekten aus dem Bereich der unerwünschten Ereignisse abgeleitet wurde (Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, Hautausschlag, Erkrankungen des Nervensystems). Für die 2. Teilpopulation der therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahre lagen nach Auffassung des IQWiG keine Daten vor, so dass kein Zusatznutzen attestiert wurde. In der 3. Subpopulation der Patienten, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor Teil der optimierten Therapie darstellt, sah das IQWiG im Vergleich zu einer Behandlung mit Raltegravir einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen. Auch hier wurde der Zusatznutzen aus ausschließlich positiven Effekten im Bereich der unerwünschten Ereignisse abgeleitet (hier: unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Erkrankungen des Nervensystems bei Patienten im Alter ≥ 50 Jahre). Für die 4. Subpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne angezeigte INI-Behandlung erfolgt seitens IQWiG keine nähere Begründung für die Feststellung eines fehlenden Zusatznutzens, da der	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. (TG, S. 6) a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hersteller seinerseits explizit die Teilpopulation der Patienten ohne INI-Resistenzen mit einer Studie (SEILING) untersucht. In der 5. Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahre sah das Institut keinen Zusatznutzen, da hierzu (ähnlich zur 2. Teilpopulation) keine direkten Daten vorlagen.	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 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. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen d) antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt und e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zweckmäßige 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. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Individuellen antiretroviralen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. (Beschluss, S. 2f.)
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG, wie bereits bei der zuvor erfolgten Nutzenbewertung zu Stribild®, einen medizinisch-fachlichen Berater (Ingo Niemetz, Kassel) eingebunden. Bei näherer Betrachtung des wissenschaftlichen Werdegangs und der Veröffentlichungen des vom IQWiG befragten Experten Ingo Niemetz bleibt festzuhalten, dass dieser – anders als der entsprechende Experte zu den beiden Rilpivirin IQWiG-Berichten Christoph Stephan aus der Infektiologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt mit seinem sich an nationalen und internationalen Forschungsnetzwerken zur Behandlung der HIV-Infektion beteiligendem Studienzentrum – eindeutig als Mitglied einer Praxisgemeinschaft in einer internistischen bzw. hausärztlichen diabetologischen Schwerpunktpraxis über diabetologische Expertise verfügt, seine Expertise zu HIV aus öffentlich zugänglichen Quellen allerdings aus dem Jahre 1992/1993 herrührt und	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sich auf die Beratungen zu HIV-Tests bezieht (Beratungen wegen eines HIV-Antikörper-Tests. Ergebnisse einer Untersuchung in 36 Hausarztpraxen und in einer AIDS-Beratungsstelle). Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenz-gebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der Hersteller dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	
Zum Abschnitt 2.1 in Kombination mit 2.3 bis 2.7. Der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis)“ wurde vom IQWiG zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Laut IQWiG setzt dieser Endpunkt sich „hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Darüber hinaus ist gemäß Definition auch eine niedrige CD4-Zellzahl (z. B. < 200 Zellen/µl) ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.“ Zusätzlich ermögliche dieser Endpunkt laut IQWiG die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und sei somit direkt patientenrelevant. Das Institut verweist hierbei auf die Empfehlung der EMA, ergänzend zu den etablierten Surrogatparametern (wie Viruslast, CD4-Zellzahl) die krankheitsspezifischen klinischen Ereignisse nach CDC-	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Klassifizierung zu erheben. Der Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird nicht in die Bewertung eingeschlossen, sondern lediglich ergänzend dargestellt. Diese Vorgehensweise des IQWiG ist nach Auffassung des vfa aus mehreren Gründen äußerst bedenklich und bedarf einer kritischen Auseinandersetzung für die anstehende Beschlussfassung. Erstens, relativiert das Institut in der Gesamtbetrachtung der Effekte die endpunktbezogenen Ergebnisse bezüglich des virologischen Ansprechens, indem diese „nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt“ werden. Das IQWiG begründet dies damit, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse]) vorlagen. Nach Auffassung des vfa resultiert jedoch aus dieser Herangehensweise des Instituts eine deutliche Verschiebung in der Wertigkeit und im sonst allgemein anerkannten Stellenwert der vorliegenden Ergebnisse. Das IQWiG verweist hierbei selbst auf die Empfehlung der EMA und führt aus, dass die krankheitsspezifischen klinischen Ereignisse demnach ergänzend zur Viruslast und zur CD4-Zellzahl berichtet werden soll. In der Bewertung des IQWiG werden jedoch aus den Ergebnissen zu diesen beiden Endpunkten keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen (diese Ergebnisse werden gar aus der Bewertung ausgeschlossen), obwohl beim virologischen Ansprechen und bei der CD4-Zellzahl statistisch signifikante Effekte zugunsten von Dolutegravir nachweisbar ist. Hinsichtlich der Aussagekraft der beiden Endpunkte bleibt es für die IQWiG Bewertung letztlich irrelevant, dass das virologische Ansprechen als primärer Endpunkt (mit entsprechender Fallzahlplanung) in den Zulassungsstudien konzipiert war und damit auch im Fokus der Bewertung durch Zulassungsbehörden stand. Es ist auch zu hinterfragen, aus welchen besonderen Erwägungen die Negierung dieses primären Endpunktes erfolgt und die Nutzenbewertung damit zum wiederholten Male auch von der	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Herangehensweise anderer, ebenso nach Standards der evidenzbasierten Medizin arbeitender HTA-Institution, abweicht. Auch die im Rahmen der zurückliegenden Stellung-nahmeverfahren zu anderen HIV-Arzneimitteln gewonnenen medizinisch-fachlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Relevanz und Aussagekraft von Endpunkten bleiben in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt. Zweitens, resultiert aus dem Ausschluss des Endpunktes „virologischen Ansprechen“ eine Inkonsistenz zwischen den bisherigen Verfahren im Bereich HIV-Infektion. Insgesamt lassen sich aktuell je nach Verfahren beim IQWiG drei unterschiedliche Handhabungen des Endpunktes „virologisches Ansprechen“ vorfinden. So wurde zunächst der Endpunkt im Verfahren zu Rilpivirin bzw. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil in die Nutzenbewertung grundsätzlich eingeschlossen. Im späteren Verfahren zu Elvitegravir/ Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurde der Endpunkt zwar eingeschlossen, jedoch „nur ergänzend dargestellt“. Im aktuellen Verfahren zu Dolutegravir wird der Endpunkt „virologisches Ansprechen“ nunmehr „nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt“. Drittens, scheint die Patientenrelevanz des Endpunktes „virologisches Ansprechen“ sowohl für das IQWiG selbst als auch im Vergleich zum G-BA inkonsistent zu sein. So stellt der G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss zu Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil wie folgt fest: „"Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist ein validierter Surrogatparameter und ist patientenrelevant.“ Auch bei Verfahren zu Rilpivirin und Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil stellt der G-BA fest: „Der Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant.“ Hingegen ist das IQWiG bei der vorliegenden Nutzenbewertung zu Dolutegravir der Auffassung, dass das virologische Ansprechen „ per se kein patientenrele-	<u>Morbidität</u> 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

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vanter Endpunkt“ ist. Damit offenbart sich zwischen dem IQWiG als Auftragsinstitut der gemeinsamen Selbstverwaltung und seinem Auftragsgeber eine deutliche Inkonsistenz im Umgang mit dem primären Endpunkt bei HIV-bezogenen Studien. Viertens, zeigt sich am Beispiel der Fragestellung 1 des IQWiG zu therapienaiven Patienten eine methodisch befremdliche Feststellung des Instituts bezüglich der Interpretation von angeblichen Effektrichtungen im Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“, die vor dem Hintergrund der einzuhaltenden Grundsätze der evidenzbasierten Medizin eine Reihe von Fragen aufwirft. So stellt das IQWiG kurz fest: „Da die Effektrichtung beim an sich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) anders ist als bei den Surrogatendpunkten, ergibt sich in der Gesamtschau der 3 Endpunkte kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber Efavirenz.“ Hierbei bezieht sich das Institut auf die Ergebnisse der Studie SPRING-1 mit Ereignisraten von 2% (1 von 51) vs. 0% (0 von 50) und einem RR 2,94 [0,12; 70,56] und p-Wert=0,522 sowie der Studie SINGLE mit Ereignisraten von 1,2% (5 von 414) vs. 1,2% (5 von 419) und einem RR 1,01 [0,30; 3,47] mit p-Wert >0,999. Als gepooltes Ergebnis berichtet das IQWiG ein RR von 1,16 [0,37; 3,67] mit p-Wert 0,796. Obgleich das IQWiG zuvor selbst festhält, dass „weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (...) sich im Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen“ zeigt und nur wenige Ereignisse auftraten, reichen dem IQWiG offensichtlich die zuvor zitierten nicht signifikanten Ergebnisse bei wenigen Ereignissen mit einem gepoolten RR 1,16 und einem 95%-	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-Definition[42] des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) 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.[43] (TG, S. 8f.) a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

[42] 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).
[43] Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Konfidenzintervall von 0,37 bis 3,67 sowie einem p-Wert von 0,796, um dieser Effektrichtung eine soweit starke Wertigkeit beizumessen, dass die statistisch hochsignifikanten Effekte zugunsten von Dolutegravir bei den beiden weiteren Endpunkten „virologisches Ansprechen“ und CD4-Zellzahl gänzlich in Abrede zu stellen. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass die analog gelagerte Fallkonstellation im Endpunkt Gesamtmortalität mit einer Effektrichtung zugunsten von Dolutegravir und einem RR von 0,74 [0,05; 10,22], p-Wert 0,822 gänzlich unerwähnt bleibt. Auch der Umgang des Instituts mit den Ergebnissen zur Gesamtmortalität in der Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene) ist vor diesem Hintergrund ebenso wenig nachvollziehbar, da hier die Effektrichtung ebenso zugunsten von Dolutegravir liegt mit einem RR 0,15 [0,01; 2,80]; p-Wert 0,088. Schließlich wird vom IQWiG trotz statistisch hochsignifikanter Effekte zugunsten von Dolutegravir beim „virologischen Ansprechen“ und bei der CD4-Zellzahl nicht nur ein Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität in Abrede gestellt, vielmehr schlussfolgert das IQWiG: „Da die Effektrichtung beim an sich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) anders ist als bei den Surrogatendpunkten, ergibt sich in der Gesamtschau der 3 Endpunkte kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber Efavirenz. *Allerdings ergibt sich aus dieser Gesamtschau auch kein Hinweis darauf, dass Dolutegravir im Vergleich zu Efavirenz bedeutsam schlechtere Ergebnisse erzielt.*“ Diese Interpretation entbehrt nach Auffassung des vfa einer nachvollziehbaren Logik und ist vor dem Hintergrund der zuvor aufgeführten Ergebnisse eindeutig suggestiv zuungunsten von Dolutegravir auszulegen. Nach Auffassung des vfa sollte die neuerliche Praxis einer Ableitung	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 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 virologi-

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Schlussfolgerunen zum Zusatznutzen auf Basis von deutlich nicht signifikanten statistischen Tendenzen, wenigen Fällen sowie einem nicht entsprechend gepowerten Endpunkt durch den G-BA im Rahmen seiner Beschlussfassung kritisch hinterfragt werden. Zusätzlich sollte insb. dem primären Endpunkt „virologisches Ansprechen“ seine methodisch adäquate, von Fachexperten akzeptierte und im internationalen Vergleich vertretbare Bedeutung beigemessen werden.	schen 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]). […] 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 9f.) c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt 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 signifi-

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kanter 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. (TG, S. 14)

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein weiteres relevantes Problemfeld ergibt sich aus der hinsichtlich der Feststellungen des Instituts zu den Fragestellungen 2 (Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren) und 4 (Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren). Nach Auffassung des IQWIG wurden für diese Subpopulationen keine Daten vorgelegt, so dass ein Zusatznutzen von Dolutegravir nicht belegt sei. Die gänzlich fehlende Auseinandersetzung des Instituts mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studien auf diese Populationen weicht nach Auffassung des vfa von den Grundprinzipien der Evidenz-basierten Medizin ab. Im vorliegenden Fall wider-	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. (TG, S. 11f.) 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 ein-

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
spricht die Herangehensweise des Instituts zusätzlich den Feststellungen der Zulassungsbehörde, die angesichts aller verfügbaren Evidenz keine Gründe für die Annahme einer abweichenden Wirkung oder spezifischer Probleme bei Jugendlichen ab 12 Jahren sieht. Dem folgt beispielsweise im Rahmen seiner Bewertung auch die nach EbM-Standards arbeitende HTA-Institution wie das Scottish Medicines Consortium (SMC). Nach Auffassung des vfa sollte hier somit die Bewertung unter Berücksichtigung aller verfügbaren Erkenntnisse sowie unter Einbeziehung des medizinisch-inhaltlichen Sachverstandes und nicht alleine auf Basis formal-abstrakter Kriterien erfolgen. Es gilt eine Aussage anhand der best-verfügbaren Evidenz zu liefern und nicht anhand einer idealtypischen direkten Evidenz. Auch die Empirie des Umgangs anderer HTA-Institutionen, vergleichbarer Einrichtungen sowie nach EbM-Standards arbeitenden Forschergruppen zeigt, dass sogar eine Abstufung der Qualität des Evidenzkörpers und damit umso mehr der Ausschluss der vorhandenen Erkenntnisse immer sorgfältig abgewogen werden muss und nur bei offensichtlichen Verzerrungspotenzialen, jedoch nicht alleine aufgrund von Abweichungen der Evidenz selbst, diskutiert und erwogen werden kann.	hergehender 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. (TG, S. 16)
Subgruppenanalysen Die Subgruppenanalysen und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen folgen in der vorliegenden Nutzenbewertung wiederholt einem IQWiG-eigenen Formalismus, ohne dass eine Vielzahl von methodischen Limitationen und pathophysiologischen Überlegungen hinreichend gewürdigt werden. Nach einer Vielzahl von eingeforderten Subgruppenanalysen zu mehreren Endpunkten und potenziellen Modifikatoren erzeugen die vom IQWiG abgeleiteten Empfehlungen den potenziell fälschlichen Eindruck einer Pseudogenauigkeit. So schlussfolgert das Institut auf Basis seiner formal-abstrakten Kriterien für den Endpunkt	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Erkrankungen des Nervensystems“ einen relevanten Zusatznutzen bei therapienaiven Erwachsenen allein für die Subpopulation von Männern, während bei vorbehandelten Erwachsen ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt eher nur bei über 50-jährigen Nicht-Weißen zu erkennen wäre. Auf die zahlreichen methodischen Herausforderungen und Limitationen (z.B. multiples Testen, Power, post-hoc Charakter, Diskussion medizinischer Plausibilität oder Konsistenzprüfung über mehrere Endpunkte oder Studien) wird dabei nicht eingegangen. Vielmehr werden alleine vom formal-abstrakten Algorithmus zum Umgang mit Subgruppen ausgehend Empfehlungen an den G-BA abgeleitet. Zwar wird die IQWiG-Methodik zum Ableiten des Zusatznutzenausmaßes vom G-BA konsequent von Beginn an nicht übernommen. Gerade aus diesem Grund erscheint es jedoch verwunderlich, dass hieraus immer wieder Empfehlungen an den Auftraggeber abgeleitet werden. Die IQWiG-eigene Methodik ist hierbei für den Fall von zwei pivotalen gepoolten Studien ausgelegt, jedoch nicht für die Konstellation mit nur einer Studie (oder gar nur eine Teilpopulation einer Studie) und in diesem Zusammenhang umso weniger für die Ableitung von Effektausmaßen bei Subgruppenanalysen über jegliche erhobene Endpunkte geeignet. Da der G-BA dabei die IQWiG-Methodik zum Ableiten des Zusatznutzenausmaßes in Gänze nicht berücksichtigt, bleibt auch der Stellenwert jeglicher daraus abgeleiteter Empfehlungen des Instituts für den G-BA äußerst fragwürdig. Damit stellt sich zum wiederholten Male die Frage, welchen Stellenwert die auf der nicht anerkannten Methodik des Instituts basierenden formal-abstrakten Empfehlungen zum Zusatznutzenausmaß haben und inwiefern diese im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens von Bedeutung sind, da sie kaum als maßgebliche Entscheidungsgrundlage dienen.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach EQ-5D werden (wie zuletzt in einigen Verfahren) vom IQWiG nicht mehr eingeschlossen. Es ist festzuhalten, dass das Institut diesmal, wie bereits in den Stellungnahmen des vfa aufgefordert, den Ausschluss von Lebensqualitätsdaten im Abschnitt 2.8.2.4.3 Ergebnisse mit einer entsprechenden Kategorie „nicht eingeschlossen“ versieht. Damit entfällt die zuvor irreführende Kennzeichnung der nicht berücksichtigten Daten mit der Kategorie „eingeschlossen“. Dennoch verbleibt das IQWiG bei seiner neuen und verfahrensinkonsistenten Auffassung, dass der EQ-5D Index (vom IQWiG als „Summenscore“ bezeichnet) nur als „Nutzwert“ und damit nicht als Nutzenparameter interpretiert werden könne. Damit stellt sich nach zahlreichen abgeschlossenen Verfahren die Frage, welchen Stellenwert die generischen Lebensqualitätsfragebögen beim G-BA neuerdings besitzen. Vor dem Hintergrund der immer wieder aufgestellten universellen Forderungen nach Lebensqualitätsdaten, erscheint es kaum vertretbar die eingereichten Daten zu Lebensqualität gänzlich aus der Bewertung auszuschließen. Da EQ-5D in den ersten drei Jahren der frühen Nutzenbewertung vom G-BA und vom IQWiG gänzlich anders interpretiert wurde, vermisst der vfa eine hinreichende Begründung für die aktuelle Kehrtwendung in den Verfahren. Da einer methodische Diskussion im Verfahren – insbesondere in den auf die Stellungnahmen folgenden Anhörungen – kein Platz eingeräumt wird, die tragenden Gründe des G-BA keine hinreichenden Erklärungen liefern und die zusammenfassenden Dokumentationen des G-BA mit einer Würdigung der eingegangen Stellungnahmen erst mit einer etwa einjährigen Verzögerung veröffentlicht werden, bleiben die Gründe für die nunmehr ersichtlich verfahrensinkonsistente Interpretation der Lebensqualität intransparent.	a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene <u>Lebensqualität</u> 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. (TG, S. 10) c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt <u>Lebensqualität</u>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. (TG, S. 14)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.

Datum	05.06.2014
Stellungnahme zu	Dolutegravir
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Geschäftsstelle: Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn Für den Vorstand der DAIG: Prof. Dr. med. Georg Behrens, Präsident Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Wissenschaftlicher Sekretär

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33 Tabelle 15	Anmerkung: Das IQWIG verweist auf die vergleichbare Rate der Inzidenz AIDS-definierender Ereignisse bis zur Woche 96 in den beiden Therapiearmen mit Dolutegravir- bzw. Efavirenz-haltiger ART. Aufgrund der klinischen Endpunkte entscheidet sich das IQWIG dafür, die Surrogatendpunkte „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ lediglich zu berichten, nicht aber in der Bewertung zu berücksichtigen. Die DAIG möchte hier, ähnlich wie in unserer Stellungnahme zur Dossierbewertung zu Elvitegravir in der Fixed-Dose-Kombination mit Tenofovir-DF, Emtricitabin und Cobicistat, nochmals hervorheben, dass die klinische Diagnose als Endpunkt „AIDS-definierendes Ereignis“ im Rahmen der Studie möglicherweise fehlerhaft ist. Zumindest ist das Ziel der Verhinderung eines klinischen Ereignisses des AIDS-Komplexes als valider Ausdruck einer effektiven ART differenziert zu betrachten. Unumstrittenes Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die Verhinderung klinischer Endpunkte, insbesondere der klinischen Komplikati-	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 (Virus-

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	onen, die durch die fortschreitenden Virusreplikation und Zerstörung des Immunsystems verursacht werden. Dennoch kann es zumindest anteilig AIDS-definierende Ereignisse unter einer HIV-Therapie geben, die nicht Ausdruck der Unwirksamkeit der antiretroviralen Therapie sein müssen. Zu nennen sind hier klinische latente Erkrankungen, die zum Therapiebeginn noch nicht diagnostiziert waren, aber kurz nach Therapieeinleitung klinisch manifest werden. Solche klinischen Verschlechterungen sind u.a. als sogenannte immunrekonstitutions-inflammatorische Syndrome (IRIS) charakterisiert worden und in der HIV-Medizin seit vielen Jahren bekannt. Diese Ereignisse, die auch Manifestationen aus dem AIDS-Komplex beinhalten, sind nicht als Versagen sondern als klinische Manifestation einer besonders potenten antiretroviralen Therapie und Immunrekonstitution anzusehen. Sie aufgrund der Klassifikation „AIDS-definierende Ereignisse“ als Versagen der HIV-Therapie zu werten, kann klinisch und wissenschaftliche unbegründet oder falsch sein. Darüber hinaus kann eine antiretrovirale Therapie trotz rascher Blockade der Virusreplikation nicht zu einer unmittelbaren und kompletten Rekonstitution des Immunsystems führen. Die Immunrekonstitution ist aber essentiell an der Verhinderung der AIDS Erkrankung beteiligt. Klinische Ereignisse aus dem AIDS-Formenkreis	last)" ist ebenfalls patientenrelevant. Gemäß der CDC-Definition[44] des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) 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.[45] 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 fortge-

[44] 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).
[45] Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wären also gerade bei Patienten mit niedrigen Helferzellen zu Beginn der antiretroviralen Therapie in beiden Therapiearmen nicht ungewöhnlich. Die Verwendung der Surrogatparameter „HIV-RNA“ und „CD4+ T-Lymphozyten“ basiert nicht auf der Annahme, dass es keine klinischen Ereignisse in den Studien geben wird, sondern dass das erwartete Auftreten klinischer Ereignisse für eine statistische Auswertung zahlenmäßig zu gering oder für Beurteilung der Effektivität der ART nicht verlässlich ist. Die klinische Einschätzung der Ereignisse im Rahmen der Studie, insbesondere ihr zeitliches Auftreten nach Therapiebeginn und die klinische Präsentation der Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie gewinnt dadurch besondere Bedeutung (Siehe DAIG- Stellungnahme zu Elvitegravir). Die DAIG ist der Ansicht, dass trotz klinischer Ereignisse in Studien nicht zwangsläufig das virologische Ansprechen der Therapiearme unberücksichtigt bleiben muss. Die DAIG möchte - wie schon in den Stellungnahmen zum Elvitegravir und Rilpivirin - nochmals betonen, dass das IQWIG bei einer Berücksichtigung des Endpunkts „virologisches Ansprechen“ sowohl die antivirale Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit bzw. Unverträglichkeit aufgrund von Nebenwirkungen berücksichtigt, da in der Gruppe der Patienten mit virologischem Ansprechen zum Studienende ausschließlich Patienten berücksichtigt werden, die die Therapie nicht aufgrund von Nebenwirkungen vorher abgebrochen haben.	schrittenen 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. (TG, S. 8f.)

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 61	Die DAIG möchte darauf hinweisen, dass die Gruppe der Jugendlichen und junger Erwachsener in der HIV-Therapie und für die Anbindung an das Gesundheitssystem eine besondere Herausforderung darstellt. In dieser Patientengruppe sind multiple Resistenzen durch Vortherapien mit Therapieversagen, Adhärenzprobleme aufgrund der Tablettenzahl und Nebenwirkungen sowie die Auseinandersetzung mit der chronischen HIV-Infektion seit der Geburt nur einige der zahlreichen Problembereiche. Dolutegravir ist eines der wenigen Medikamente, das nach dem primären Zulassungstext für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden kann. Die Zahl dieser Patienten ist in Deutschland mehr als überschaubar. Vergleichsstudien, die den Ansprüchen der frühen Nutzenbewertung gerecht werden, sind nicht zu erwarten. Wir sind der Meinung, dass die Ergebnisse der zentralen Domänen, für die ein Zusatznutzen in der Erwachsenentherapie identifiziert wurde, plau-	<u>2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u> 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

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sible auf die Gruppe der Jugendlichen extrapolierbar sind. Wir möchten uns dafür einsetzen, dass diese neue therapeutische Option für die Pädiater in der HIV-Versorgung nicht aus realen oder unbegründeten wirtschaftlichen Erwägungen Einschränkungen bei der Behandlung der jugendlichen Patienten erfährt.	denen eine antiretrovirale Therapie indiziert ist. Die Angaben zur Anzahl der HIV-infizierten Personen basieren auf den Informationen des RKI[46]. Demnach lebten Ende 2012 ca. 78 000 Personen mit einer HIV-Infektion in Deutsch-land, 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 Jahren[47] bei der Ermittlung bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen nicht gesondert aufgeführt. Von den laut RKI Ende 2012 ca. 78 000 in Deutschland lebenden, HIV-infizierten Personen waren 64 000 Personen (82%) bereits diagnostiziert. (TG, S. 16f.) 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.

[46] Epidemiologisches Bulletin 11. November 2013 / Nr. 45, Robert Koch Institut
[47] 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.

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. (TG, S. 11f.) 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 zweckmä-

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ßigen Vergleichstherapie vorgelegt, so dass der Nachweis des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation als nicht erbracht angesehen wird. (TG, S. 16)

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 72 Absatz 2	Das IQWIG argumentiert und rechtfertigt die Nichtberücksichtigung von Resistenzen gegenüber den HIV-Medikamenten durch die fehlenden Unterlagen zum Nachweis der Validität als Surrogatendpunkt. Es ist sicherlich richtig, dass ein vermindertes Therapieansprechen durch Resistenzen auch über den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ erfasst würde. Über den Endpunkt werden jedoch auch Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen erfasst, die vom IQWIG nochmals gesondert berücksichtigt werden. Die DAIG möchte die Gelegenheit nutzen, die Bedeutung von Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente nochmals zu betonen und zu erläutern. Die Resistenzentwicklung gegen Therapeutika ist ein großes und wachsendes Problem in der Infektiologie. Die Ursachen sind vielschichtig, die klinischen Konsequenzen niemals vorteilhaft. Die Vermeidung antiviraler Resistenzentwicklung ist ein übergeordnetes Ziel in der Medizin, ihre Relevanz direkt abhängig von der Dauer der Therapiebedürftigkeit und Anzahl der verfügbaren Medikamente. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen die Resistenztestung und Interpretation als obligate Maßnahme vor Beginn einer antiretroviralen Therapie. Die Verhinderung der Resistenzentwicklung und des konsekutiven Therapieversagens antiretroviraler Medikamente ist eines der obersten Ziele der HIV-Medizin. In Deutschland dient ganz spezifisch und seit vielen Jahren erfolgreich u.a. die „Serokonverstudien“ des Robert Koch Instituts der Überwachung der Resistenzentwick-	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lung bei Menschen mit kürzlicher HIV-Infektion als epidemiologisches Verfahren [1]. Wir verfügen durch diese Instrumente über eine hervorragende Informationslage bezüglich der nationalen und internationalen Resistenzsituation der HIV-Infektion [4,5]. Gegenüber anderen Infektionserkrankungen sehen wir die HIV-Medizin mit dieser Situation als eher privilegiert und beispielhaft an. Gleichzeit machen die zahlreiche wissenschaftlichen Publikationen und die Investition von Ressourcen zur Erfassung der Resistenzentwicklung der HIV-Infektion die übergeordnete Bedeutung dieses Themas deutlich [3-6]. Die erfreuliche Situation, die es heute ermöglicht, durch das Repertoire antiretroviraler Medikamente selbst bei primären Resistenzen von HIV-1 vergleichbare Therapieerfolge wie bei Infektionen mit nichtresistenten HIV-Varianten zu erreichen, ist ein klarer Erfolg der innovativen Medikamentenentwicklung und verbesserter Medikamentenkombinationen der letzten Jahre [1]. Insbesondere neue antiretrovirale Substanzklassen (z.B. Integraseinhibitoren) sowie die Zulassung von Substanzen mit weniger Kreuzresistenzen (z.B. Etravirin) sind hier zu nennen. Solche Medikamente eröffnen uns seit einigen Jahren die Möglichkeit, HIV-Patienten mit multiplen Resistenzen von HIV-1, deren Erkrankungsprogression durch die Standardtherapie nicht mehr effektiv aufgehalten werden kann, durch neue Kombinationen und Angriffspunkte zur Blockade der Virusreplikation eine effektive und langanhaltende Virussuppression zu ermöglichen und damit ihr Leben zu verlängern.	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Resistenzentwicklung durch Mutationen in Genen, dessen Proteine zentrale Angriffspunkte für antiretrovirale Medikamente sind, führen nicht notwendigerweise zu einem unmittelbar patientenrelevanten klinischen Endpunkt. Dies gilt speziell für klinische Studien mit einer Beobachtungszeit von 96 Wochen. Angesichts der lebenslang notwendigen Therapie und der in der Regel vielfachen Therapiekombinationen, die für eine erfolgreiche individuelle Behandlung erforderlich sind, können aber Resistenzmutationen die Therapieoptionen eines Patienten erheblich reduzieren. Hinzu kommt, dass Resistenzmutationen in aller Regel dauerhaft persistieren und damit die Therapieoptionen für den Patienten lebenslang einschränken. Dies ist im Gegensatz zu transienten Nebenwirkungen oder anderen klinischen Ereignissen zu sehen, die häufig durch therapeutische Interventionen komplett reversibel und ohne dauerhaften Schaden bleiben. Resistenzmutationen, die unter einer antiretroviralen Therapie entstehen, sind also eher als Langzeitnebenwirkungen zu werten. Besser verträgliche Medikamente haben aus Sicht des HIV-Spezialisten auch nicht nur das Ziel, subjektive oder objektive Nebenwirkungen und Schäden vom Patienten abzuwenden. Sie tragen erheblich dazu bei, die zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung notwendige lebenslange Therapietreue des Patienten zu unterstützen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass resistente Virusvarianten von HIV übertragen werden können und damit auch auf Populationsebene die Therapieoptionen	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	minimieren. Durch neue und verbesserte HIV-Medikamente ist es zusammen mit molekularbiologischen Analyseverfahren zur Detektion von Resistenzmutationen und validierten Interpretationsalgorithmen gelungen, die Rate an primären Resistenzmutationen gegen NRTIs und NNRTIs über die letzten zehn Jahre in Deutschland konstant niedrig zu halten [1, 7]. Die zu Beginn des Jahrtausends ansteigenden Resistenzraten gegen Proteaseinhibitoren konnten sogar kontinuierlich durch den Einsatz neuer Medikamente reduziert werden [8]. Damit wird deutlich, dass der Erfolg der HIV-Therapie auf individueller und Populationsebene abhängig ist von einer hocheffektiven Medikamentenkombination gepaart mit einer anspruchsvollen Diagnostik und Interpretation molekularbiologischer Ergebnisse. Global beobachten wir eine rasche Resistenzentwicklung gegen auch bei uns eingesetzte HIV-Medikamente in den Ländern der Welt, in denen diese Logistik und Expertise nicht zur Verfügung steht oder adäquat angewendet wird [9]. Deshalb wird die z. B. im Rahmen der SINGLE Studie beobachtete ausbleibende Resistenzentwicklung unter Dolutegravir im Vergleich Therapie mit Efavirenz von der überwiegenden Zahl der Experten als deutlich positives Anzeichen gewertet, auch wenn Resistenzen vom IQWIG im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung unberücksichtigt bleiben. Schließlich sei angemerkt, dass die Resistenzentwicklung unter der	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. (TG, S. 6)

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie mit Efavirenz zwar zahlenmäßig gering, aber aus zwei anderen Gründen von grundlegender Bedeutung ist: Erstens ist die Resistenzentwicklung zusätzlich dadurch verifiziert, dass Testverfahren das Fehlen von Resistenzen zur Baseline bestätigt haben. Damit hat dieser Parameter trotz niedriger Inzidenz gegenüber dem Endpunkt „AIDS-definierenden Ereignis“ eine aus unserer Sicht validere „technische“ Basis. Zweitens droht bei virologischem Versagen eine Resistenzmutationsentwicklung nicht nur gegen eine, sondern häufig gegen mehrere Komponenten der antiretroviralen Kombinationstherapie. Dies wird auch in der SINGLE Studie deutlich. Durch die in der Regel entstehende Kreuzresistenz gegen andere Medikamente der gleichen Substanzklasse kann also die Resistenzentwicklung durch bestimmte Mutationen nicht nur einzelne Medikamente, sondern ganze Medikamentenklassen dauerhaft unwirksam machen. Damit werden die therapeutischen Optionen für den Patienten nachhaltig eingeschränkt [10].	

Literaturverzeichnis

1. Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C et al. First Line Treatment Response in Patients with Transmitted HIV Drug Resistance and Well Defined Time Point of HIV Infection: Updated Results from the German HIV-1 Seroconverter Study. PLoS One. 2014 May 1;9(5):e95956.
2. Theys K, Deforche K, Vercauteren J et al. Treatment-associated polymorphisms in protease are significantly associated with higher viral load and lower CD4 count in newly diagnosed drug-naive HIV-1 infected patients. Retrovirology. 2012 Oct 3;9:81
3. Snedecor SJ, Khachatryan A, Nedrow K et al. The prevalence of transmitted resistance to first-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and its potential economic impact in HIV-infected patients. PLoS One. 2013 Aug 22;8(8):e72784
4. Frentz D, Boucher CA, van de Vijver DA. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. AIDS Rev. 2012 Jan-Mar;14(1):17-27 Review
5. Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of antiretroviral drug resistance. N Engl J Med. 2011 Aug 18;365(7):637-46
6. Castagliola D et al. Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team; Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group, Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study. Lancet Infect Dis. 2012 Feb;12(2):119-27
7. De Luca A, Dunn D, Zazzi M et al. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe. J Infect Dis. 2013 Apr 15;207(8):1216-20
8. Erkki Lathouwers, C Kambili, M Haddad, A Paquet, S De Meyer, and B Baugh. Trends in Darunavir Resistance-associated Mutations and Phenotypic Resistance: US, 2006 to 2012. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, abstract 590, 2013.
9. Hosseinipour MC, Gupta RK, Van Zyl G et al. Emergence of HIV drug resistance during first- and second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. J Infect Dis. 2013 Jun 15;207 Suppl 2:S49-56
10. Jansson J, Wilson DP, Carr A et al. Currently available medications in resource-rich settings may not be sufficient for lifelong treatment of HIV. AIDS. 2013 May 15;27(8):1245-51

5.9 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.

Datum	5. Juni 2014
Stellungnahme zu	Dolutegravir (Tivicay®)
Stellungnahme von	dagnä Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (dagnä) e.V. Für den Vorstand: Dr. med. Stephan Klauke Perleberger Straße 27 10559 Berlin Fon: 030 – 398 01 93 -0 Fax: 030 – 398 01 93 -20 Mail: verein@dagnae.de *www.dagnae.de*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG hat bei therapienaiven Erwachsenen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dolu-tegravir im Vergleich zu Efavirenz festgestellt. Dieser Einschätzung ist zuzustimmen: Dolutegravir stellt eine wirksame, einfache und nebenwirkungsarme Therapieoption für therapienaive Patienten dar. Das Fehlen relevanter Arzneimittelwechselwirkungen ist für viele Patienten – insbesondere mit Begleiterkrankungen – wichtig und erleichtert den klinischen Alltag erheblich.	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 (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), vor. (TG, S. 6) […] <u>Fazit:</u> 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 (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten 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 End-

	punkte 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 (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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. (TG, S. 11)
Das IQWiG stellt fest, dass für therapienaive und vorbehandelte Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren keine Daten vorliegen und daher ein Zusatznutzen von Dolutegravir nicht belegt sei. Diese Einschätzung mag formal korrekt sein, sollte aber hinterfragt werden: In ressourcenreichen Ländern ist diese äußerst schwierig zu behandelnde Patientenpopulation zahlenmäßig klein (ca. 200 HIV-infizierte Kinder im Jahr 2012 nach Schätzung des Robert Koch–Institutes [1]), so dass Studien mit einer ausreichenden Anzahl von Teilnehmern praktisch kaum durchführbar sind. Es ist nicht ersichtlich, warum die Daten erwachsener Patienten nicht auf Kinder ab 12 Jahren übertragbar sein sollten.	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. (TG, S. 11f.) 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. (TG, S. 16)
Für vorbehandelte erwachsene Patienten, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor Teil der optimierten Therapie darstellt, stellt das IQWiG einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu Raltegravir fest. In der hierfür vorgelegten SAILING Studie [2] konnte ein signifikant besseres virologisches Ansprechen sowie eine signifikant geringere Rate von neu aufgetretenen therapieassoziierten Resistenzmutationen gegenüber Raltegravir bei einem schwierig zu behandelnden Kollektiv festgestellt werden. Dieses vorbehandelte Patientenkollektiv ist von einer Krankheitsprogression unmittelbar bedroht und um diese abzuwenden, ist ein virologisches Ansprechen zwingend erforderlich. Gleichzeitig muss der Verlust zukünftiger Therapieoptionen (durch die Entstehung von Resistenzmutationen) verhindert werden. Die dagnä stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, sieht den klinischen Nutzen jedoch als erheblich an.	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. (TG, S. 12) […] <u>Fazit:</u> 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 therapierelevanten 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 therapierelevanten 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. (TG, S. 15) 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. (TG, S. 15f.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile
2. Cahn P et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet. 2013 Aug 24;382(9893):700-8.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Dolutegravir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. Juni 2014

von 11.50 Uhr bis 13.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ViiV Healthcare GmbH:**

Herr Dr. Walli
Herr Dr. Inama-Sternegg
Herr Dr. Hammerschmidt
Herr Dr. Dr. Banik

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Rabus
Frau Dr. Atz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fleischmann
Herr Dr. Mahlich

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Becker
Frau Auracher

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dransfeld
Frau Schmeding

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Nouvertné
Frau Dr. Kaspar

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG):**

Herr Prof. Dr. Behrens

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Christensen

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Frau Orben (nicht anwesend)

Beginn der Anhörung: 11.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur zweiten Anhörung des heutigen Tages! Wir sind im frühen Nutzenbewertungsverfahren für Dolutegravir, einem Wirkstoff, der zur Behandlung von HIV-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren eingesetzt wird.

Wir haben – das ist auch die Basis des vorangegangenen schriftlichen Stellungnahmeverfahrens gewesen – eine Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Mai 2014 vorliegen, die zu einer differenzierten Bewertung der Zusatznutzenpotenziale für den in Rede stehenden Wirkstoff kommt. Bei therapienaiven Erwachsenen sieht das IQWiG einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegen. Bei therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Bei vorbehandelten Erwachsenen, bei denen eine INI-Behandlung angezeigt ist, sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Bei denjenigen, bei denen die INI-Behandlung nicht angezeigt ist, sieht es einen Zusatznutzen ebenso als nicht belegt an wie bei den vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren. Das ist die Dossierbewertung des IQWiG, über die wir uns heute sicherlich intensiver unterhalten werden und unterhalten müssen.

Für mich sind die zentralen Diskussionspunkte, die wir heute vertieft besprechen müssten, zum einen die Frage, wie wir mit den Morbiditätsendpunkten und hierbei zunächst mit der Frage des virologischen Ansprechens und der Resistenzen umgehen. Dann geht es um die Frage, welche Bedeutung das Auftreten AIDS-definierter Ereignisse hat und was hierbei im weiteren Sinne eben auch einzubeziehen ist. Dann geht es um Fragestellungen hinsichtlich der HIV-Symptomatik, insbesondere um SDM, die Frage, wo das dann vernünftigerweise verankert wird, und die Frage, ob das ein eher HIV-spezifisches patientenberichtetes Instrument ist, das eben der Morbidität zugeordnet werden kann oder auch nicht. Darum dreht sich der Streit auch in einigen Stellungnahmeverfahren. Dann geht es bei den vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen um die Frage, welche Schlussfolgerungen aus der SAILING-Studie bei den Patienten mit INI-Resistenzen gezogen werden können, sowie um die Frage, in welchem Umfang und ob überhaupt die VIKING-3-Studie trotz des einarmigen Studiendesigns und trotz diverser anderer methodischer Fragestellungen, die sich ergeben, zu berücksichtigen ist. Last but not least – das ist ja eigentlich auch schon fast alles, worüber man an sich diskutieren kann – geht es um die Fragestellung, wie man, bezogen auf die therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen, die Daten, die für die Erwachsenen gewonnen worden sind, in irgendeiner Form übertragen kann oder ob das schlechterdings ausgeschlossen ist. Ich glaube, das sind die zentralen Punkte, die auch in den Stellungnahmen zum Ausdruck gekommen sind.

Stellungnahmen haben zum einen die ViiV Healthcare GmbH als hier in Rede stehender pharmazeutischer Unternehmer abgegeben, dann die Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V., die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, dann Bristol-Myers Squibb, MSD, Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute und frage damit gleich ab, ob auch alle da sind: zum einen Herrn Dr. Walli, Herrn Dr. Inama-Sternegg, Herrn Dr. Hammerschmidt und Herrn Dr. Dr. Banik von ViiV Healthcare, dann Frau Dr. Rabus und Frau Dr. Atz von Boehringer, Herrn Dr. Fleischmann

und Herrn Dr. Mahlich von Janssen, Frau Dr. Becker und Frau Auracher von MSD, Frau Dransfeld und Frau Schmeding von Gilead, Herrn Nouvertné und Frau Dr. Kaspar von Bristol, Herrn Professor Dr. Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Herrn Dr. Christensen von der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter und Herrn Dr. Rasch vom vfa. Allen ein herzliches Willkommen!

Nur noch ein geschäftsleitender Hinweis: Wir führen hier, wie üblich, ein Wortprotokoll. Deshalb bitte ich darum, bevor Sie Ihren Wortbeitrag abgeben, jeweils den Namen des Unternehmens bzw. der entsendenden Institution zu nennen. Ich würde vorschlagen, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer, dessen Wirkstoff Gegenstand des Verfahrens ist, das Wort zu einer einleitenden Stellungnahme hat. Bitte lesen Sie nicht mehr alles vor – wir haben es gelesen –, aber gehen Sie noch einmal kurz auf die wesentlichen Punkte ein, die hier jetzt eben in Streit stehen, damit wir eine Basis für weiterführende Fragen und eine Diskussion haben. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Dr. Inama-Sternegg.

Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare): Herzlichen Dank, Herr Hecken, für die einführenden Worte. – Es freut uns sehr, meine Damen und Herren, dass wir erstmals für ViiV Healthcare anlässlich der Nutzenbewertung von Dolutegravir heute hier sein können.

Ganz kurz vielleicht einleitend noch einmal: Dolutegravir ist eine Substanz im HIV-Bereich, die, wie im Phase-III-Programm zu sehen, doch irgendwie eine gewisse Einzigartigkeit besitzt. Was zum einen sicherlich einzigartig ist: Im Rahmen der Phase III wurden vier randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, und in diesen vier Studien wurde Dolutegravir mit allen drei in den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen verglichen. Bei drei dieser vier Studien konnte Dolutegravir beim primären Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ Überlegenheit zeigen. Einzigartig ist zu diesem Zeitpunkt wohl auch, dass Dolutegravir im gesamten Spektrum von nicht vorbehandelten bis hin zu schwerst vorbehandelten Patienten getestet wurde.

Im Rahmen des Nutzendossiers wurde selbstverständlich nur der Ausschnitt bewertet, der auch im Zusammenhang mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant ist. Doch auch hier konnte Dolutegravir zum einen eine schnelle und anhaltende Wirksamkeit zeigen, zum anderen eine gute Verträglichkeit und letztendlich noch eine hohe Resistenzbarriere, was sich darin niederschlug, dass bei naiven Patienten keine Resistenzen und bei vorbehandelten Patienten signifikant weniger Resistenzen als im Vergleichsarm aufgetreten sind.

Wir haben die Bewertung des IQWiG grundsätzlich sehr positiv aufgenommen, da das IQWiG aus unserer Sicht ja doch einen deutlichen Fortschritt in der Versorgung von HIV-Patienten durch diese Substanz sieht. Sie haben einleitend schon eine Reihe von Punkten erwähnt, Herr Hecken. Wir möchten uns jetzt ganz speziell auf zwei dieser Punkte fokussieren, bei denen wir doch zu einer etwas abweichenden Einschätzung kommen: zum einen auf die bereits von Ihnen angesprochenen Schlussfolgerungen bzgl. der SAILING-Studie, die – noch einmal zur Erinnerung – die Studie bei vorbehandelten Patienten war. Aus unserer Sicht sind die Daten aus dieser Studie dafür geeignet, für mindestens 85 Prozent der vorbehandelten Patienten, nämlich diejenigen, für die eine Integrase-Therapie infrage kommt, einen Zusatznutzen zu zeigen. Der zweite Punkt, auf den wir uns eingangs ganz kurz fokussieren möchten, sind die patientenrelevanten Endpunkte – auch sie wurden bereits von Ihnen angesprochen, Herr Hecken –, die Endpunkte „Virologisches Ansprechen“ und „Resisten-

zen“, die aus unserer Sicht für beide Patientenpopulationen einen Zusatznutzen zeigen, der auch als solcher anerkannt werden sollte.

Zunächst komme ich kurz zur Repräsentativität der SAILING-Studie. Unsere Argumentation basiert hier auf zwei Punkten, zunächst darauf, dass die Patientenpopulation der SAILING-Studie diejenigen Patienten abbildet, für die Integrase eine Therapieoption darstellt, wobei die Betonung hier auf „Option“ liegt. Zum anderen: Im G-BA-Beratungsgespräch von Februar 2013 hieß es uns gegenüber, dass Daten gegenüber Raltegravir dann als relevante Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannt werden würden, wenn Raltegravir für diese Patienten infrage kommt und wir diese Patientenpopulation quantifizieren können. Das sind also die zwei zentralen Argumente.

Zunächst kurz zum Design der SAILING-Studie: Die Beschreibung des IQWiG, wonach davon ausgegangen werden kann, dass bei den untersuchten Patienten ein Integrase-Hemmer zwangsläufig Bestandteil des neuen Therapieregimes war, ist aus unserer Sicht irreführend. Korrekt ist vielmehr, dass ein Integrase-Hemmer nicht zwangsläufig Bestandteil sein musste, dass ein Integrase-Hemmer aber eine Option darstellte. Basierend auf den Resistenzen, die zu Studienbeginn bestimmt wurden, lässt sich erkennen, dass für eine Mehrzahl der Patienten durchaus Therapieregime ohne Integrase-Hemmer möglich und wirksam gewesen wären. Aus diesem Grund ist aus unserer Sicht auch die Bezeichnung der Indikation von vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Integrase-Behandlung angezeigt ist, nicht zutreffend und irreführend. Im Umkehrschluss dazu spricht die Bewertung ja auch davon, dass es nun eine Population gebe, für die eine Integrase-Behandlung nicht angezeigt sei. Es ist aber gerade diese Population, für die Dolutegravir im Rahmen der Zulassung als Integrase-Hemmer sehr wohl eine Therapieoption darstellt, sogar bei Patienten, bei denen bereits Integrase-Resistenzen vorliegen.

Nun zum zweiten Argument, der Aussage aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA: Hier hieß es, dass der G-BA zustimmt, dass Daten gegen Raltegravir als relevante Evidenz anerkannt werden würden, wenn für diejenigen vorbehandelten Patienten eine Raltegravir-Behandlung infrage komme. Raltegravir stellt in der Regel nur dann keine Therapieoption dar, wenn Integrase-Resistenzen bzw. Raltegravir-Resistenzen vorliegen. Wir haben nun durch die Auswertung von virologischen Datenbanken, auf die im Dossier näher eingegangen wurde, eine konservative Schätzung vorgenommen, die wir gerne später noch einmal kurz erläutern werden. Laut dieser Schätzung kamen wir zu dem Schluss, dass Raltegravir für 85 Prozent der vorbehandelten Patienten eine Option darstellt. Diese Schätzung von mindestens 85 Prozent, für die Raltegravir eine Option darstellt, sehen wir auch durchaus als konservativ an.

Zusammenfassend können wir daher sagen: Zum einen zeigt die SAILING-Studie relevante Evidenz für einen Zusatznutzen für alle vorbehandelten Patienten, für die eine Integrase-Therapie bzw. eine Raltegravir-Behandlung infrage kommt. Zum anderen entsprach die vorgenommene Quantifizierung dieser Patientenpopulation der vom G-BA im Beratungsgespräch geäußerten Maßgabe. Aus Sicht von ViiV wurde durch die SAILING-Studie somit ein Zusatznutzen für 85 Prozent der vorbehandelten Patienten nachgewiesen.

Nun zum zweiten Bereich, der Anerkennung eines Zusatznutzens für die Endpunkte „Virologisches Ansprechen“ bzw. „Resistenzvermeidung“: Der große Fortschritt in der HIV-Therapie besteht ja bekanntlich darin, dass der Schritt hin zum Stadium AIDS mittlerweile sehr stark

verzögert werden kann. Die Reduktion der Viruslast ist ursächlich für die Hemmung der Replikation und ist somit für die Senkung der Morbidität verantwortlich. Weiter ist anzumerken, dass die Vermeidung von Resistenzmutationen im Zentrum der Therapie steht, da diese ja nicht nur auf individueller Patientenebene, sondern durchaus auch auf Populationsebene von höchster Bedeutung ist, ein Phänomen, das man auch aus der Antibiotikatherapie sehr gut kennt.

Das IQWiG hat nun in der Analyse der vorliegenden Daten geschlossen, dass Dolutegravir in Bezug auf das virologische Ansprechen einen signifikant positiven Effekt im Vergleich zur Vergleichstherapie hat. Bis dahin stimmen wir also mit dem IQWiG völlig überein. Unsere Auffassungen teilen sich jedoch bei der Frage, ob das nun in die Bewertung eines Zusatznutzens mündet. In den Tragenden Gründen zur Rilpivirin-Bewertung spricht der G-BA davon, dass – ich zitiere – der Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und der Zusatznutzen damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar sei. In der Bewertung von Eviplera® steht Ähnliches. Die Patientenrelevanz ist somit aus unserer Sicht erklärt. Es erscheint uns daher wichtig, dass wie in vorhergehenden Beschlüssen auch für Dolutegravir ein Zusatznutzen für das virologische Ansprechen als quantifizierbar angesehen wird und dass sich der signifikant positive Unterschied in einem Zusatznutzen widerspiegelt.

Ähnlich stellt sich die Lage bei der Resistenzvermeidung dar. Hierzu schreibt der G-BA in den Tragenden Gründen zu Rilpivirin, dass „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ einen Endpunkt darstellt, der nur aufgrund mangelnder Daten in diesem Fall nicht zur Einschätzung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Eine nähere Beschreibung der klinischen Relevanz wird im Anschluss noch Herr Walli vornehmen.

Aus den genannten Punkten ergibt sich somit für uns, dass Dolutegravir auch in den Bereichen „Virologisches Ansprechen“ und „Resistenzvermeidung“ ein Zusatznutzen zuerkannt werden sollte.

Abschließend komme ich noch ganz kurz auf einen Punkt zu sprechen, der von Ihnen, Herr Hecken, auch eingangs erwähnt wurde, nämlich auf die vorbehandelten Patienten mit Integrase-Resistenz. In dieser Patientenpopulation besteht natürlich ein ganz besonderer medizinischer Bedarf. In beiden VIKING-Studien konnte man sehen, dass der Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen dem in der SAILING-Studie, also der Studie bei Vorbehandelten ohne Integrase-Resistenz, durchaus vergleichbar war. Es lässt sich hieraus ableiten, dass ein Zusatznutzen für Dolutegravir auch bei vorbehandelten Patienten mit Integrase-Resistenz gegeben ist. Aufgrund methodischer Gründe, da es sich bei der angesprochenen VIKING-Studie nur um eine einarmige Studie handelt, sehen wir jedoch, dass dieser nicht quantifizierbar ist. – So viel zur Einführung.

Nochmals ganz kurz unsere zwei Kernpunkte: Erstens hat Dolutegravir durch die SAILING-Daten einen Zusatznutzen bei 85 Prozent der vorbehandelten Patienten gezeigt, nämlich bei denjenigen, die für eine Integrase-Therapie infrage kommen. Zweitens sollte für die Endpunkte „Virologisches Ansprechen“ und „Resistenzvermeidung“ auch ein Zusatznutzen anerkannt werden. Herr Walli wird noch aus medizinischer Perspektive auf diese Punkte eingehen. Wir können aber gerne zuvor auch schon über dieses Thema sprechen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Inama-Sternegg. Ich würde vorschlagen, dass Herr Walli anschließt, und dann würden wir es en bloc diskutieren. – Bitte schön, Herr Dr. Walli.

Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare): Ich möchte anfangen bei der SAILING-Studie, der Studie bei vorbehandelten Patienten, und zwar bei der Begründung, warum wir davon ausgehen, dass bei dem Großteil der Patienten ein Integrase-Hemmer eine von mehreren Optionen darstellte. Als relevantes Einschlusskriterium für die Studie war gefordert, dass die Patienten keine Vorbehandlung mit einem Integrase-Hemmer haben durften, und es gab dann gewisse Vorgaben zum Ausmaß der Resistenz zu Studienbeginn. Es ist auch in der IQWiG-Bewertung das Ausmaß von Resistenzmutationen in verschiedenen Therapieklassen dargelegt worden; aber daraus kann man nicht zwangsläufig ableiten, für wie viele Substanzen, die alle zu Studienbeginn verfügbar waren, tatsächlich eine volle Empfindlichkeit vorlag, das heißt, für wie viele Substanzen schlussendlich Optionen bestanden. Zu diesem Zweck wurde basierend auf den Resistenzuntersuchungen ein sogenannter Empfindlichkeitsscore gebildet, der bewertet, inwieweit Medikamente noch wirksam sind: 0 für unwirksam, das heißt voll resistent, bis 1 für voll wirksam. Bei über 95 Prozent der Patienten betrug dieser Wert > 5. Das heißt, für über 95 Prozent der Patienten kamen neben Dolutegravir und Raltegravir mindestens drei weitere Substanzen infrage, aus denen man eine individuelle Therapie zu Studienbeginn hätte zusammenstellen können. Aus diesem Grund schlussfolgern wir, dass im Rahmen der SAILING-Studie eine individuelle Therapie zusammengestellt wurde, bei der ein Integrase-Hemmer in beiden Armen jeweils eine von mehreren Optionen darstellte.

Zur Frage der Endpunkte: Lassen Sie mich vielleicht mit dem virologischen Ansprechen beginnen. Die Virusreplikation ist, wie eingangs erwähnt, pathophysiologisch ursächlich für das spätere Auftreten von Morbidität bei HIV-Patienten. Wir haben gesehen, dass sich das Bild der Morbidität bei HIV-Patienten aufgrund der Erfolge der antiretroviralen Therapie deutlich verändert hat. Eine Publikation aus dem letzten Jahr auf Basis der Daten der schweizerischen Kohortenstudie hat gezeigt, dass es zwischen dem Jahr 1993, also vor Beginn dieser modernen Therapieform, und 2008 zu einer Abnahme von über 99 Prozent von AIDS als Todesursache kam und dass inzwischen die Non-AIDS-Komplikationen, beispielsweise Malignome, kardiovaskuläre Ereignisse oder Leberversagen, häufiger Todesursachen sind als AIDS. Konkret: In dieser Analyse der schweizerischen Kohorte war AIDS in 16 Prozent der Fälle die Todesursache, während die Non-AIDS-Komplikationen, die ich eben genannt habe, beispielsweise 40 Prozent ausmachten. Das bedeutet, dass AIDS weiterhin ein wichtiges klinisches Problem für HIV-infizierte Patienten darstellt, aber dass dies nur ein Ausschnitt der Gesamtmorbidität ist.

Die Viruslastsenkung wird auch in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien als relevantes Therapieziel genannt, um eben eine Verringerung der krankheitsbedingten Symptome zu erreichen, die Krankheitsprogression zu verzögern und entzündungsbedingte Prozesse zurückzudrängen, die auch stark am Entstehen der Non-AIDS-Komplikationen beteiligt sind. Es hat sich in Kohortenanalysen gezeigt, dass, wie eben erwähnt, die Rate an AIDS-Komplikationen über die Jahre deutlich abgenommen hat; und das korreliert mit einem deutlich verbesserten Therapieansprechen über die Zeit in einer großen Metaanalyse von über 100 randomisierten klinischen Studien. Beispielsweise betrug der Therapieerfolg bei Studien, die vor dem Jahr 2000 begonnen wurden, im Mittel 47 Prozent, während er bei Studien, die

im Jahr 2008 oder später begannen, schon bei 82 Prozent lag. Hier sieht man eine Assoziation dieser beiden Effekte.

In den klinischen Studien, die wir mit einer Therapiedauer über 96 Wochen durchgeführt haben, konnten wir, wie im Dossier dargelegt, AIDS-definierende Ereignisse mitbestimmen. In der SINGLE-Studie, das heißt in der Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, betrug die Rate 1 Prozent, in der SAILING-Studie bei vorbehandelten Patienten knapp 2 Prozent. Es ist jetzt so, dass sich die von mir angeführten Langzeitkomplikationen – seien sie AIDS- oder Non-AIDS bedingt – eher über einen längeren Zeitraum manifestieren, und in den Studien, die wir über einen kürzeren Zeitraum durchgeführt haben, ist es aus unserer Sicht nicht möglich, abschließend die Effekte von antiretroviralen Kombinationen auf diese beiden Morbiditätsendpunkte abzuschätzen. Demzufolge sind wir der Meinung, dass es weiterhin wichtig ist, patientenrelevant ist, die Viruslastsenkung unabhängig vom Auftreten klinischer Ereignisse in klinischen Studien zu betrachten, und dass die Viruslastsenkung, wie Herr Inama-Sternegg einleitend schon erwähnt hat, unabhängig von beispielsweise AIDS-Ereignissen für die Patientenrelevanz des Zusatznutzens herangezogen werden sollte.

Abschließend zu der Bedeutung der Resistenzen, wie von Herrn Inama-Sternegg einleitend erwähnt: Aus dem Bereich der Infektiologie kennt man das Phänomen und insbesondere im Falle von Resistenzen die Eingeschränktheit der Therapiemöglichkeiten, was sowohl auf individueller Ebene, aber auch auf Populationsebene zu Problemen führt. Wir haben hier aus dem HIV-Bereich ein gutes Beispiel: 1996 war mit der Klasse der Protease-Hemmer erstmalig eine hochaktive Dreifachtherapie möglich. Es konnten allerdings nicht alle Patienten davon profitieren, vielmehr profitierten die Patienten, die zuvor insuffiziente Einfach- oder Zweifachtherapien mit Nukleosidanaloga hatten, demzufolge Resistenzen entwickelt hatten, deutlich weniger und wiesen mehr Morbidität und Mortalität auf als diejenigen Patienten, bei denen keine Resistenzen vorlagen. Nur Letztere konnten deshalb – ich sage es einmal so – in den vollen Genuss der neuen Substanzklasse kommen.

Es gibt aus unserer Sicht Unterschiede in der Eigenschaft von Substanzen, das Auftreten von Resistenzen zu begünstigen oder zu vermeiden. Das ist aus unserer Sicht unabhängig von der Frage der Viruslastsenkung zu betrachten. Hier möchte ich als Beispiel eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien für Dolutegravir bei nicht vorbehandelten Patienten aufführen, nämlich Efavirenz. Es ist so, dass bei einem Teil der Patienten, bei nicht vorbehandelten Patienten, die unter Efavirenz ein virologisches Versagen aufweisen, Resistenzmutationen auftreten. Das war nicht nur in den von uns eingereichten Studien so, sondern ebenfalls in den Studien, die zu Edurant®, Eviplera® und Stribild® eingereicht wurden, wo Efavirenz ebenfalls Vergleichstherapie war.

Bei den Studien, die Herr Inama-Sternegg erwähnt hat, die nicht Gegenstand der Bewertung waren – Vergleichsstudien bei nicht vorbehandelten Patienten gegen Raltegravir und Darunavir aus einer anderen Substanzklasse –, kann man das Phänomen, die Unabhängigkeit von der Viruslastsenkung, auch gut betrachten. In einer Vergleichsstudie gegen Raltegravir gab es keinen Unterschied zwischen Dolutegravir und Raltegravir, was virologisches Ansprechen angeht. Allerdings sah man in ähnlicher Form wie eben für Efavirenz beschrieben unter Raltegravir bei einigen der Patienten, die virologisch versagten, das Auftreten von Mutationen. Umgekehrt war in der Vergleichsstudie bei nicht vorbehandelten Patienten gegen Darunavir ein signifikant besseres virologisches Ansprechen unter Dolutegravir zu beobachten. Allerdings gab es in beiden Armen keine Resistenzmutationen im Falle des Versagens.

Daraus wird aus unserer Sicht deutlich, dass das Vermeiden von Resistenzmutationen unabhängig zu betrachten ist von der Frage der Potenz einer Substanz und der Hemmung der Replikation.

Abschließend möchten wir deshalb noch einmal festhalten, dass aus unserer Sicht die Vermeidung von Resistenzmutationen als patientenrelevant zu betrachten ist und unabhängig von der Senkung der Viruslast zu betrachten ist, da sie nicht vollständig dadurch abgebildet werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Walli. – Jetzt meine Frage an die Bänke, ans IQWiG, an die Patientenvertretung: Gibt es zu dem bisher Gesagten schon Fragen? – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Ich hätte gleich eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten. Wenn ich es richtig verstanden habe, hat das IQWiG die zVT für die vorbehandelten Patienten, nämlich die patientenindividuelle Therapie, deswegen akzeptiert, weil es sagt, die Patienten waren so eingeschränkt und konnten nur einen Integrase-Hemmer bekommen; damit ist das für diesen Teil praktisch vorbestimmt und für das Backbone war es ja patientenindividuell möglich. Sie haben jetzt argumentiert, dass für 85 Prozent der Patienten auch andere Therapieoptionen möglich gewesen wären. Wenn dem so ist – diesbezüglich möchte ich gerne auch noch eine zweite Frage an Herrn Behrens stellen –, dann hätten Sie die zVT nicht umgesetzt, weil Sie patientenindividuell nicht alles ermöglicht haben, sondern mit Raltegravir in der zVT im Vergleichsarm ja eigentlich den Vergleichsarm eingeschränkt haben auf Raltegravir und nicht auf die anderen 85 Prozent, die möglich gewesen wären. Also, habe ich das so richtig verstanden?

Meine zweite Frage an Herrn Behrens: Ist es tatsächlich so, dass Sie, wenn Patienten gegen zwei Substanzklassen Resistenzen zeigen, in der Klinik bei einem Wechsel dann wieder primär diese Substanzklassen verwenden würden, oder würden Sie nicht umsteigen? Also würden Sie sie doch nicht eingeschränkt sehen, oder nehmen Sie einfach eine andere Einzelsubstanz aus dieser Substanzklasse, die Resistenz gezeigt hat?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mayer. – Frage eins an den pU. Herr Walli, bitte.

Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare): Herr Mayer, zu Ihrer Frage zur SAILING-Studie: Es ist so, dass zu Studienbeginn für einen Großteil der Patienten, nämlich für mehr als 95 Prozent, mindestens fünf vollwirksame Substanzen zur Verfügung standen. Das heißt Raltegravir, Dolutegravir und noch mindestens drei weitere. Das führt uns zu der Schlussfolgerung, dass im Rahmen der Studie, wenn man davon ausgeht, dass eine Kombinationstherapie in der Regel aus drei Bestandteilen besteht, für mehr als 95 Prozent der Patienten eine Kombination mit einem Integrase-Hemmer eine von mehreren Möglichkeiten gewesen ist. Es ist sicherlich so, dass durch das Studiendesign vorgegeben war, dass in dem einen Arm die Patienten Raltegravir und in dem anderen Dolutegravir erhalten haben, aber im Anschluss an die Antwort auf die Frage im Beratungsgespräch stellt es sich aus unserer Sicht so dar, dass für den Großteil der Patienten Optionen ohne Integrase-Hemmer offengestanden hätten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Hätten Sie da die Randomisierung nicht letztendlich sozusagen nach der Entscheidung, welche Therapie die Patienten bekommen sollen, treffen müssen? Es ist ja trotzdem nicht vorgegeben gewesen. Sie haben diese beiden Vergleichsarme vorbestimmt. Dolutegravir als Grundsubstanz ist klar, aber im Vergleichsarm hätten Sie ja potenziell eine vom GB-A bestimmte patientenindividuelle Therapie ermöglichen müssen, die ja dann eben nicht patientenindividuell war, weil, wie Sie ja gesagt haben, zwar fünf Substanzen in Frage gekommen wären, Sie aber immer nur Raltegravir genommen haben.

Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare): Es ist sicherlich richtig, dass es eine Vorgabe war. Das war eben das Studiendesign. Man hätte es, wie Sie beschreiben, sicherlich auch anders machen können. Das ist unbestritten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Professor Behrens zur Frage zwei.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Die Frage der Resistenzen ist etwas komplexer, aber im Prinzip ist es so, dass wir im Rahmen einer Umstellung immer favorisieren würden, eine neue, vorher nicht eingesetzte Substanzklasse zu berücksichtigen. Bei vorbehandelten Patienten würden wir immer eine Kombination aus zwei unterschiedlichen Substanzklassen, möglichst eine, die vorher noch nicht eingesetzt wurde, bevorzugen. Bei zuvor eingesetzten Substanzklassen muss man hinsichtlich Resistenz berücksichtigen, dass es eine vollständige Resistenz mit Unwirksamkeit wie auch Teilresistenzen gibt. Es gibt sogar Resistenzen, die die Wirksamkeit anderer Medikamente wieder erhöhen. Da wird die Therapieentscheidung komplexer und komplizierter, aber Ziel ist es, möglichst zwei voll wirksame Substanzen mindestens aus zwei unterschiedlichen Substanzgruppen zu kombinieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, Nachfrage.

Herr Dr. Mayer: Würden Sie dann für die SAILING-Studie aufgrund der Notwendigkeit, dass zwei Substanzklassen Resistenzen gezeigt haben, eine Einschränkung in der zur Verfügung stehenden Population sehen? Und sehen Sie das auch so, dass trotzdem 85 Prozent der möglichen Alternativen dann noch gewährleistet gewesen wären? Man ist doch eigentlich eingeschränkt in seiner Therapiewahl, wenn zwei Substanzklassen Resistenzen gezeigt haben.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Bei der Vorbedingung – Resistenzen in zwei Substanzklassen – schränkt sich aufgrund anderer Interaktionen von Medikamenten usw. die Gesamtzahl der möglichen Kombinationen, die infrage kommen, sicher ein. Unter dem Ziel, bei einem Wechsel eine neue Substanzklasse mit einzubringen, ist das ein weiterer Aspekt, der berücksichtigt werden muss. Hier ist in beiden Substanzen, Raltegravir und der neuen Substanz, der Vorteil, dass es zu wenigen Medikamenteninteraktionen kommt, sodass es nicht noch weiter eingeschränkt wird. Aber insgesamt ist das schon eine Limitation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Behrens. – Als nächstes Herr Kaiser, dann Herr Eyding und Herr Inama-Sternegg. Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte auch noch einmal darauf eingehen und versuchen, es auf den Punkt zu bringen. Herr Walli, Sie haben eben gesagt: Na gut, man hätte die Studie auch anders durchführen können. – Aber diese Aussage ist nicht so einfach, denn es stellt sich jetzt die Frage: Ist die Studie geeignet für die Nutzenbewertung von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie? Sie ist dann geeignet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie richtig umgesetzt worden ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht Raltegravir, sondern die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individuell optimierte Therapie.

Aus unserer Einschätzung – und daran hat sich jetzt nichts geändert, auch nicht nach dem, was insbesondere Herr Behrens gerade gesagt hat – ist das Patientenklientel, die Population, die hier eingeschlossen worden ist, aufgrund der multiplen Vorbehandlungen und auch aufgrund der multiplen festgestellten Resistenzen eine Population, bei der in der Regel eine Integrase-Inhibitor Bestandteil der Therapie sein wird. Wenn das nicht der Fall ist, dann ist die Studie nicht geeignet für die frühe Nutzenbewertung für vorbehandelte Patienten, weil sie in der Vergleichsgruppe den Patienten eben nicht eine patientenindividuell optimierte Therapie haben zukommen lassen. Aus meiner Sicht ist da ein logischer Bruch in der Argumentation. Entweder Sie sagen, die Studie ist tatsächlich so ausgerichtet, dass der Integrase-Inhibitor ein mehr oder weniger zwangsläufiger Bestandteil war, oder Sie sagen, das war nicht der Fall. Aber dann ist die logische Schlussfolgerung daraus: Damit haben Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu replizieren? – Bitte schön, dann sind Sie vorher dran, Herr Inama-Sternegg.

Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare): Danke. – Was ich nur zu Ihrer Wortmeldung, aber auch zu der von Herrn Mayer noch einmal hervorheben möchte, ist, was genau der Wortlaut im Beratungsgespräch des G-BA war. Und zwar hatten wir eine ganz konkrete Frage gestellt, auf die wir die Antwort bekamen, dass bei vorbehandelten Patienten ein Vergleich zu Raltegravir akzeptiert wird für all diejenigen Patienten, für die Raltegravir eine Option darstellt. Ich glaube, diese Aussage ist hier sehr zentral und relevant; und aus unserer Sicht haben wir genau das umgesetzt. Wir haben für all diejenigen Patienten, für die Raltegravir eine Option darstellt, einen direkten Vergleich zu Raltegravir bei Vorbehandelten als Evidenz vorgelegt. Aus unserer Sicht sind wir daher der Vorgabe des G-BA im Beratungsgespräch genau gefolgt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Anderes Thema. Ich habe eine Frage zu dem Surrogatendpunkt „Viruslast“. Ich habe noch nicht ganz verstanden, wie das umgesetzt worden ist. Wenn ich den Algorithmus richtig verstanden habe, dann gehen die Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen, als Non-Responder in die Analyse ein. Wenn das so wäre, wäre das Maß der Rate an Respondern ja durchaus abhängig davon, ob es Imbalancen gibt in der Abbrecherrate wegen UEs. Vielleicht können Sie mich mal aufklären, wie das genau war.

Eine zweite Frage, die damit im Zusammenhang steht, ist: Wie oft wurde die Viruslast eigentlich bestimmt, und wie viele Werte sind eigentlich erhoben worden? Das habe ich auch nicht gefunden. Ist es alle 24 Wochen passiert oder nur zum Zeitpunkt 48 Wochen oder zu den

Zeitpunkten 48 Wochen und 96 Wochen oder wie auch immer? Diese Frage bezieht sich eher auf die naiven Patienten in der SINGLE-Studie. Da wäre ich Ihnen für eine Aufklärung dankbar.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Es haben, wenn ich das aus dem Kopf richtig zitiere, vierwöchentliche Viruslastbestimmungen stattgefunden und später, nach der eigentlichen Studienperiode, noch dreimonatliche Nachverfolgungen. Richtig haben Sie auch wiedergegeben, dass Patienten, die sozusagen für die Messung nicht zur Verfügung standen, nach diesem Algorithmus nicht als Responder gezählt werden können und dass die Rate der Studienabbrüche natürlich durch irgendetwas verursacht ist; der Patient verlässt also die Studie, wie Sie schon gesagt haben, aufgrund von Nebenwirkungen oder aus anderen Gründen. Diese Rate ist weitgehend vergleichbar zwischen den Armen gewesen. Das heißt, die Verursachung der Non-Response durch Abbrüche ist nicht imbalanciert bzw. insofern imbalanciert, als sie sich auch in den Nebenwirkungsraten und dem speziellen Endpunkt „Abbrüche wegen Nebenwirkungen“ widerspiegelt, den wir ja separat dargestellt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das unverzerrtere Maß wäre dann aber die nachgewiesene Non-Response aufgrund von Viruslastbestimmungen, auf die man sich beziehen könnte, wenn man ein völlig unverzerrtes Maß für das virologische Versagen nehmen würde. Kann man das so paraphrasieren?

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Ich denke, das kann man so paraphrasieren. Es ist eben eine etablierte Auswertungsmethodik, die die Zulassungsbehörden akzeptieren und die sozusagen diese Unsicherheit, dass Daten nicht vorliegen, in diesem konservativen Sinne mit einbezieht. Man sagt: Jemand, der kein baldiges Datum vorliegen hat, wird als Non-Responder gezählt. Das ist also sozusagen etabliert und gilt für beide Studienarme. Insofern gibt es kein differenziertes Bias oder eine entsprechende Gefahr.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das hängt davon ab, ob es wirklich Unterschiede gibt. Das ist also nicht per se konservativ, sondern hängt davon ab, wo die Abbrecherraten nun wirklich genau liegen. Das muss man sich halt noch einmal anschauen; ich habe jetzt nicht im Kopf, wie die Abbrecherraten sind. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gibt es sicherlich Vorteile für Dolutegravir. Das heißt, da gäbe es eher eine Verzerrung zugunsten von Dolutegravir in Bezug auf den Endpunkt „Viruslast“. Aber die Gesamtabbrecherraten muss man sich noch einmal ganz genau anschauen; denn das ist halt nicht per se konservativ. Ich glaube, es ist wichtig, das festzuhalten.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Da bin ich missverstanden worden. Ich sprach nicht von „konservativ“ im Sinne eines Arzneimittels, sondern von „konservativ“ hinsichtlich der Herangehensweise, also dass etwas als Nicht-Response-Wert prinzipiell nicht vorliegt. Das war der Gedanke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, noch einmal.

Herr Dr. Mayer: Noch einmal zum gleichen Thema: Wenn ich es richtig im Kopf habe, dann war die Abbrecherrate im Vergleichsarm aber doch signifikant – für Sie praktisch auch als Zusatznutzen belegt – und deutlich höher. Das heißt doch, dass diese fast 10 Prozent mehr an Abbrechern im Vergleichsarm letztendlich praktisch alle als Non-Responder bezüglich der Viruslast bewertet worden sind. Das heißt, potenziell sind diese 7 oder 8 Prozent Unterschied im Surrogat-Parameter „Virologisches Ansprechen“ dann zugunsten von Dolutegravir verzerrt, wenn ich es richtig verstehe.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Potenziell ja, nur muss man, denke ich, bei dieser Betrachtung auch den Zeitverlauf berücksichtigen. Das heißt, es ist nicht per se gesagt, dass alle, die wegen Nebenwirkungen abbrechen, die entscheidende Messung zum Zeitpunkt nicht mehr vorliegen haben. Wir haben ja Studiendaten über 48 Wochen und über 96 Wochen vorgelegt, und insofern könnte man hinsichtlich dieses zeitlichen Verlaufs jetzt nicht aus dem Hut ziehen, wie viele Patienten, die wegen der Abbrüche aus der Studie gegangen sind, zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt auch zu diesem Ergebnis beigetragen haben. Das müsste man dann also differenzierter betrachten. Es ist also nicht so, dass alle 10 Prozent sozusagen in die eine oder in die andere Richtung ausschlagen.

Dazu vielleicht noch als Nebenbemerkung: Es ist eben auch ein typischer Aspekt, dass man bei der Bewertung dieses Arzneimittels Wirksamkeit und Nebenwirkungen nicht voneinander trennen kann. Diese Abbrüche kommen sozusagen nicht von ungefähr. Insofern ist es ja nicht so, dass uns sozusagen jeder Abbruch etwas vorgaukeln würde, was einer nicht wirksamen Behandlung entspricht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, Herr Kaiser, Herr Mayer.

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine Frage, einfach, damit das klar ist. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, dann ist bei den Abbrechern, und zwar bei allen Abbrechern, egal, aus welchem Grund sie abgebrochen haben – bei Lost to Follow-up ist das eh klar, aber auch bei den Abbrechern wegen unerwünschter Ereignisse –, nach diesem Abbruchzeitpunkt die Viruslast nicht mehr bestimmt worden. Das ist richtig, oder?

(Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare) nickt)

Herr Hecken (Vorsitzender): Für das Protokoll: Die Frage wurde positiv mit Nicken beantwortet. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Noch einmal genau zu diesem Punkt: Sie haben gerade gesagt, man müsste oder könnte dazu Auswertungen machen, aber die habe man nicht so ad hoc parat. Gibt es Auswertungen solcher Art? Das wären ja im Grunde LOCF-Auswertungen. Das heißt, man würde eigentlich das letzte beobachtete Ergebnis nehmen und würde keinen Non-Response aufgrund eines späteren Abbruchs postulieren, sondern man würde halt sagen: Den letzten Wert, den ich habe, nehme ich. – Das ist ja eigentlich eine ganz übliche Auswertung. Liegt die vor?

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Die liegt vor. Die ist im Studienbericht enthalten. Wir haben uns in der Darstellung eben auf diese vonseiten der Zulassungsbehörden übliche sogenannte Snapshot-Analyse fokussiert. Aber die Verläufe liegen im Einzelnen und im Detail vor; das kann sozusagen alles nachvollzogen werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann würde mich interessieren, wie die Ergebnisse sind. Zeigt sich darin noch ein statistisch signifikanter Unterschied im virologischen Ansprechen, wenn Sie diese LOCF-Methode nehmen?

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Die Frage ist zunächst einmal, welchen Zeitpunkt Sie meinen. Wenn es um einen Verlauf geht, dann müssten Sie den Zeitpunkt definieren, an dem Sie das sehen wollen. Meinen Sie wiederum nur das Studienende?

Herr Dr. Kaiser: Sie beobachten ja über maximal 96 Wochen hinweg. Wenn Sie eine LOCF-Analyse nehmen, dann nehmen Sie eben den letzten beobachteten Wert von jedem Patienten; das ist klar. Sie nehmen also den maximalen Beobachtungszeitraum, den Sie nehmen können. Wenn Sie das vorliegen haben, dann haben Sie ja jetzt im Grunde genommen auch nach LOCF ausgewertete Raten zum virologischen Ansprechen. Wenn Sie sagen, das sei im Studienbericht enthalten: Wie ist denn dort das Ergebnis?

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Ich kann dieses Ergebnis jetzt nicht aus dem Kopf zitieren. Ich würde nur annehmen, dass Sie mit einer LOCF-Analyse in diesem Fall gar nicht zufrieden wären, weil es ja sehr naheliegend ist, dass die Patienten, die ausfallen und kurz vorher noch eine Messung abgegeben haben, besonders schlechte Ergebnisse liefern. Das heißt, diese Art der LOCF-Analyse wäre nun gerade wiederum antikonservativ, und ich glaube nicht, dass Sie die, aus der Methodik geschlossen, besonders attraktiv fänden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das verstehe ich nicht. – Herr Kaiser, noch eine Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Das verstehe ich, ehrlich gesagt, auch nicht. Sie haben eben gesagt, man könne im Grunde genommen Wirksamkeit und Nebenwirkungen nicht voneinander trennen. Das ist ja im Grunde genommen auch ein sichtbares Merkmal dessen, dass hier möglicherweise eine geringere Wirksamkeit vorhanden ist; vielleicht sind es auch mehr Nebenwirkungen. Der Fall, den Sie beschrieben haben, ist für mich doch nachvollziehbar. Wenn es ein fehlendes virologisches Ansprechen gibt – die beste Information, die Sie über diesen konkreten Patienten oder die konkrete Patientin haben – und die Studie danach abgebrochen wird, ist mir das doch lieber, diese Information in der Analyse zu bekommen, als wenn das Ergebnis lautet: Eigentlich gibt es ein virologisches Ansprechen, aber danach bricht der Patient aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das überhaupt nichts mit dem virologischen Ansprechen zu tun hat, die Studie ab und wird als Non-Responder gewertet. Das wäre doch eine viel problematischere Analyse. Der Fall, den Sie gerade geschildert haben, macht mir überhaupt kein Kopfzerbrechen.

Es ist allerdings auffällig, dass der Unterschied, den man beim virologischen Ansprechen sieht, genau in der Größenordnung liegt, die man auch bei den Therapieabbrüchen sieht. Ich glaube, man muss tatsächlich einmal in den Daten danach schauen, ob dieser Unterschied nicht tatsächlich dadurch verursacht wird, dass Sie hier eine Definition von Non-Response mit einer Definition von „Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse“ vermixen.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Ich stimme Ihnen, wie gesagt, völlig zu: Das bedarf einer Detailbetrachtung. Wir haben ja auch nicht so furchtbar viele Ereignisse vorliegen, und

insofern kann man die auch im Detail betrachten. Wir würden das auch gerne nachliefern, wenn Sie es sich nicht noch einmal selbst im Studienbericht anschauen wollen. Ich denke nur, in der Art und Weise, wie Sie es gerade selbst zum Schluss formuliert haben, ist das eben doch wieder keine metrische Betrachtung, sondern eine kategoriale. Sie haben gefragt: Ist das ein Versagen oder nicht? Genau so ist es ja auch betrachtet und ausgewertet worden. Insofern liegen wir dabei, glaube ich, nicht so weit auseinander.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer und dann Frau Müller.

Herr Dr. Mayer: Meine Fragen sind eigentlich fast alle von Herrn Kaiser gestellt bzw. auch beantwortet worden. Mir geht es noch einmal darum, dass, wie Sie sagen, UEs und virologisches Ansprechen oft miteinander verbunden sein können. Trotzdem, glaube ich, wäre dieses Gremium daran interessiert, zu differenzieren, welche Patienten letztendlich virologisch oder wie auch immer angesprochen haben und ob das UE auch in jedem Fall mit dem virologischen Ansprechen assoziiert gewesen ist. Das wäre letztlich hochrelevant. Aber der Rest war, wie gesagt, von Herrn Kaiser adressiert worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich möchte eine Frage zu einem anderen Bereich stellen. Ich weiß nicht, ob zu diesem Punkt noch Diskussionsbedarf herrscht; dann würde ich das zurückstellen. – Okay.

Es wurde verschiedentlich von den Stellungnehmern, insbesondere auch von den Fachgesellschaften, die Frage thematisiert, inwieweit die Ergebnisse für Erwachsene auf die Patienten zwischen 12 und 18 Jahren übertragbar sind, für die ja keine Daten vorgelegt wurden und für die der Zusatznutzen insofern erst einmal nicht bewertet wurde. Ich hätte dazu zwei Fragen.

Erste Frage: Es wurden – ich glaube, das war von der dagnä – Zahlen genannt. Es wurde damit argumentiert, dass das eine sehr kleine Patientengruppe sei. Sie hatten, glaube ich, die Zahl des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2012 von 200 Neuerkrankungen bei Kindern pro Jahr in Deutschland zitiert. Wie groß ist dabei – ich muss jetzt sagen, dass ich nicht dazu gekommen bin, noch einmal nachzuschauen – ungefähr der Anteil dieser Patientengruppe, die ja eine Subgruppe der kindlichen Patienten von 12 bis 18 Jahren ist?

Zweite Frage: Aus pharmakologischer Sicht sind Kinder in diesem Alter im Unterschied zu jüngeren Kindern sozusagen nicht per se und prinzipiell unterschiedlich von Erwachsenen. Leber- und Nierenfunktionen sind schon relativ ausgereift. In der Pharmakokinetik, also was das Verteilungsvolumen usw. betrifft, gibt es nicht mehr diese großen Umbrüche, die es vorher gibt. Natürlich gibt es noch Unterschiede, und das kann auch von Arzneimittel zu Arzneimittel verschieden sein. Es ist natürlich schwierig, wenn man dazu keine Daten hat. Die haben wir nun einmal nicht. Die Frage ist: Wie sind die klinischen Erfahrungen mit diesen Patienten? Gibt es bei dieser Patientengruppe – das richtet sich auch noch einmal an die Fachgesellschaften – nach Ihrer Erfahrung Unterschiede, sowohl in der Sicherheit als auch im Ansprechen? 18 Jahre ist das Volljährigkeitsalter, aber von der körperlichen Entwicklung her sind 18 Jahre ja nicht unbedingt die relevante Grenze. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. – Ich würde vorschlagen, weil das beide Fachgesellschaften vorgetragen haben, sowohl die Deutsche AIDS-Gesellschaft als auch die dagnä, dass wir jetzt mit der dagnä anfangen, die ja ausgeführt hat, dass die Daten erwachsener Patienten auf therapienaive und vorbehandelte Patienten übertragbar seien. Die Deutsche AIDS-Gesellschaft hat von der Möglichkeit gesprochen, die Daten entsprechend zu extrapolieren und dann zu übertragen. – Würden vielleicht Sie, Herr Dr. Christensen, beginnen, die Fragestellung zu beantworten?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ganz generell haben wir schon in unserer Stellungnahme die Zahlen genannt. Die Datenlage ist dünn. Die Zahlen bezüglich der 200 Patienten, die wir dort genannt haben, sind in der Tat RKI-Zahlen. Zumindest ist zu sagen, dass die Gruppe von Kindern und Jugendlichen zu klein ist, um beispielsweise Studien aufzulegen, auch unabhängig von einem gewissen ethischen Moment. Ich bin nun kein Kinder- und Jugendmediziner, aber die Behandlung dieser Patienten ist sicherlich komplex und kompliziert. Dabei spielen natürlich neben pharmakologischen Aspekten, dem Verteilungsvolumen usw. auch andere Dinge wie beispielsweise die Adhärenz eine große Rolle. Ich weiß zumindest von den Kollegen, die uns das berichten und die die Kinder und Jugendlichen behandeln, dass es mitunter auch ein schwieriges Unterfangen ist, diese Kinder unter die Nachweisgrenze zu bekommen und auch unter der Nachweisgrenze zu halten. Insofern, glaube ich, sind wir sehr dankbar für jede Substanz, die in diesem Bereich zunächst einmal überhaupt eine Zulassung hat. Die Kolleginnen und Kollegen behandeln Kinder und Jugendliche ja oft notwendigerweise, ohne dass überhaupt eine Zulassung vorliegt, und insofern begrüßen wir es natürlich sehr, wenn es so eine Substanz gibt. In der Tat würden wir vonseiten der dagnä die Möglichkeit des Übertragens der Daten auf die Jugendlichen mit einem Alter > 12 sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Behrens, auch dazu.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Vielleicht ganz kurz zu den Zahlen: Die Herausforderung ist, einzuschätzen, wie groß zum Beispiel der Anteil der Patienten über 16 Jahre bei der Zulassung im Label ist, und wie das bei den Kindern ist, die jünger sind. Bei den 200 handelt es sich um neuinfizierte Kinder, deren Infektion ja meist bei der Geburt oder bei später Diagnose der HIV-Infektion der Mutter in der Schwangerschaft diagnostiziert wird. Ich denke, es ist wichtig, zu sehen, dass dieses Medikament nach den Studien kein vordergründiges Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil hat und deshalb auch bei Jugendlichen sehr sinnvoll ist. Aus eigener Erfahrung sehen wir eine Reihe von Jugendlichen, bei denen Viren aufgrund ihrer bis dahin lebenslangen Therapie und ihrer großen Probleme mit der Adhärenz hinsichtlich der Therapien, die sie erhalten haben, Resistenzen entwickelt haben. Diese Jugendlichen haben sehr komplexe, nebenwirkungsreiche und aufwendig einzunehmende Medikamentenkombinationen, wenn sie Jugendliche sind und ins Erwachsenenalter kommen. Dort ist jede Art von neuer Therapie, die einfach einzunehmen ist, eine unbedingte Erleichterung. Das sehen wir im klinischen Alltag unbedingt. Ich halte dieses Medikament ganz konkret für eine tatsächliche Bereicherung in diesem Repertoire. Wir sehen eine Reihe von Jugendlichen, die Medikamentenkombinationen einnehmen müssen, die wir häufig bei Erwachsenen schon nicht mehr einsetzen, die eingesetzt und zurückbehalten wurden oder die in der pädiatrischen Medizin übriggeblieben sind, weil man zwar keine Zulassung, aber Erfahrungen mit diesen Kombinationen hat. Aber im Erwachsenenalter würde man diese Medikation nicht

mehr verschreiben. Vor diesem Hintergrund besteht hier ein großer klinischer Bedarf, und ich halte dieses Medikament durchaus für eine Bereicherung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Behrens. – Herr Kaiser, dazu.

Herr Dr. Kaiser: Das, was Sie beschreiben, ist, sage ich einmal, völlig nachvollziehbar, also dass es zunächst einmal gut ist, dass in einer Situation, in der man nicht sehr viele Arzneimittel zur Verfügung hat, ein neues Medikament bzw. ein neues Arzneimittel vorliegt. Die Frage, die man hier trotzdem beantworten muss, ist: Hat dieses neue Arzneimittel gegenüber den anderen einen Zusatznutzen? Das ist einfach die Frage der frühen Nutzenbewertung. Die Frage lautet ja nicht, ob es gut ist, dass es einen neuen Marktzugang gibt, sondern, ob es einen Zusatznutzen hat.

Sie haben eben von Übertragbarkeit gesprochen. Dann müsste ich jetzt aber die Frage stellen, welche Ergebnisse worauf übertragbar sind. Für die vorbehandelten Patienten ist ja eine Studie im Vergleich zu Raltegravir durchgeführt worden. Dieses Medikament hat für Kinder und Jugendliche keine Zulassung. Die Frage ist also: Wie übertragen Sie die Ergebnisse einer Vergleichsstudie mit Raltegravir auf Kinder und Jugendliche, die vorbehandelt sind? Mich interessiert tatsächlich, wie Sie das machen. Welche Daten bzw. welchen Vergleich von virologischen Ansprechraten von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen würden Sie jetzt postulieren? Was sind die Raten in der Vergleichsgruppe? Welche Vergleichsgruppe ist das überhaupt? Was sind die Nebenwirkungsraten in der Vergleichsgruppe? Das zu wissen, ist ja notwendig, um tatsächlich einen Zusatznutzen abzuschätzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Bitte schön, Herr Professor Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Dazu gibt es keine kontrollierten Daten aus Studien, weil es so gut wie keine kontrollierten Studien mit Kindern oder Jugendlichen dazu gibt. Das ist rein den Pädiatern aufgrund ihrer klinischen Erfahrung überlassen, genauso, wie wir auch prinzipiell postulieren müssen, dass Kinder zum Beispiel andere Nebenwirkungsspektren unter solchen Therapien entwickeln. Demzufolge müssten wir ein eigenes Spektrum für alle Medikamente beschreiben. Das können wir aus Studien heraus nicht tun. So gesehen unterliegt jede Übertragung einer gewissen Schwierigkeit. Aber es gibt ja auch einen ganz klaren medizinischen Bedarf, diese Kinder und Jugendlichen zu behandeln, der schon dadurch deutlich wird, dass diese Medikamente zum Großteil ohne Zulassung und unter Ignorierung der existierenden Daten von Nebenwirkungen eingesetzt werden, einfach aufgrund der Notwendigkeit, diese Kinder zu behandeln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Behrens. – Wenn ich das für mich zusammenfasse, dann sagen Sie: Man kann in diesem Bereich eigentlich keine belastbare Evidenz generieren, es gilt aber, obwohl die bei Erwachsenen angewandte und eingesetzte Vergleichssubstanz für Kinder eben nicht zugelassen ist, das Prinzip Hoffnung, dass – ich überspitze das jetzt ganz bewusst – die positiven Wirkungen, bezogen auf diese zweckmäßige Vergleichstherapie, auch bei Kindern eintreten, sei es, sie werden mit Substanz A, B oder C behandelt. Das war ja eben exakt die Frage, die Herr Kaiser gestellt hat: Gibt es belastbare Daten, die das, was Sie hier als Vermutung oder vielleicht auch als Erfahrung aus

der klinischen Praxis in den Raum stellen, wissenschaftlich untermauern? – Frau Müller, bitte, und dann Herr Eyding.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe noch eine kleine Nachfrage zu einem Aspekt, den Sie eben genannt haben. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass in dem Bereich der Kinder – hier geht es ja eigentlich nur um Jugendliche, die körperlich ausgereift sind, nicht um Kleinkinder, bei denen es ganz andere Wirkweisen und Verstoffwechselungen gibt; da ist wirklich noch einmal ein erheblicher Unterschied –, wie ich es aus der Onkologie kenne, die OLU-Anwendung, also die Anwendung von Wirkstoffkombinationen außerhalb der Zulassung, fast schon eher das Übliche ist. Wir kennen das ja, und da wird auch von gesetzgeberischer Seite gegengesteuert, weil man eben weiß, dass es im pädiatrischen Bereich leider sehr wenig Ergebnisse gibt und die Erfolge dort insgesamt nicht so sind, wie man es sich wünschen würde. Habe ich das also richtig verstanden, dass es dabei wirklich zu einem Großteil um OLU-Anwendungen geht?

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Das ist der Großteil. In den letzten zwei bis drei Jahren hat es einige Zulassungen, die nachgereicht wurden, gegeben, aber das gesamte Feld ist davon charakterisiert.

Frau Dr. Chr. Müller: Okay, vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Eyding, Frau Dr. Nahnhauer.

Herr Dr. Eyding: Ich schlage vor, meine Frage zurückzustellen, wenn es noch Kommentare zu diesem Thema gibt, da ich noch ein anderes Thema anschneiden wollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnhauer dazu. Sie hatten bei OLU die Hand gehoben.

Frau Dr. Nahnhauer: Meine Frage geht weniger zu OLU als dazu, welche Studien denn noch im Bereich Kinder laufen. Oder haben Sie da Zurückstellungen, Freistellungen? Wie ist da der Status?

Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare): Es ist eine Studie komplettiert worden, die dazu geführt hat, dass wir die Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren haben, wie in der Fachinformation auch dargelegt. Es laufen derzeit weitere Studien bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren, wo auch andere Formulierungen, niedrigere Dosierungen geprüft werden: 25 mg einmal täglich, 10 mg einmal täglich. Aber diese Studien sind nicht abgeschlossen. Wir sind jedoch schon einmal sehr froh, dass wir als Firma die Möglichkeit haben, das Medikament Kindern, die wirklich einen hohen medizinischen Bedarf haben, wie eben ausgeführt wurde, zumindest denjenigen ab 12 Jahren, schon zur Verfügung zu stellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nahnhauer, Nachfrage.

Frau Dr. Nahnhauer: Wann rechnen Sie mit Ergebnissen, die ja dann ziemlich unkompliziert Eingang in die Fachinformation finden?

Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare): Erste primäre Ergebnisse, vor allem, was die Sicherheitsdaten angeht, haben wir auf einem internationalen Kongress im März dieses Jahres präsen-

tiert; aber das sind präliminäre Daten. Die Studien werden noch weitergeführt. Ich kann jetzt kein Datum nennen, wann wir das schlussendlich zur Zulassung einreichen können. Aber wir arbeiten mit Hochdruck daran, dass dies schnellstmöglich geschieht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, anderer Komplex.

Herr Dr. Eyding: Ich hab eine Frage zu dem Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen". Wir hatten ja bei anderen Anhörungen und anderen Substanzen lange Diskussionen gehabt zu den Zeitpunkten, um auseinanderzudividieren, ob wir hier IRIS-Fälle oder tatsächlich AIDS-definierende Erkrankungen haben. Ich hab jetzt nichts dazu gefunden, weder in der IQWiG-Nutzenbewertung noch im Dossier. Ich weiß nicht, ob ich das überlesen habe. Vielleicht können Sie Stellung zu den Zeitpunkten beziehen und dazu, ob wir etwas dazu bekommen, wann diese Fälle eigentlich aufgetreten sind.

Herr Dr. Walli (ViiV Healthcare): Es ist in der Tat richtig, dass wir das im Dossier nicht näher aufgeführt hatten. Wir haben diese Analysen, können sie im Detail auch noch nachliefern. Vielleicht nur ein paar Stichpunkte dazu: In der SINGLE-Studie traten bei den nicht vorbehandelten Patienten jeweils fünf Fälle in beiden Armen auf, bei jeweils etwas über 400 Patienten pro Arm, und zwei davon jeweils pro Arm in den ersten vier Wochen. Das kann man so als grobe Maßschnur nehmen für die Frage, ob etwas möglicherweise IRIS sein könnte oder einfach eine Folge der Grunderkrankung, die nicht ursächlich mit der Therapie zusammenhängt. In der Studie bei vorbehandelten Patienten, der SAILING-Studie, waren es zehn Fälle im Dolutegravir-Arm und insgesamt fünf Fälle im Raltegravir-Arm. Wenn man die ersten vier Wochen ausblendet, würden davon sechs Fälle im Dolutegravir-Arm und vier Fälle im Raltegravir-Arm nach Woche vier stehen bleiben. Aber das können wir gern noch im Detail nachreichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen oder auch Anmerkungen? Die anderen Stellungnehmer sind natürlich herzlich eingeladen, wenn sie noch in irgendeiner Form Stellung nehmen möchten, dies zu tun. Das gilt ganz besonders auch für die beiden Fachgesellschaften. Wenn Sie etwas formal im Zusammenhang, möglicherweise den Wert dieses Wirkstoffs für die Versorgung, darstellen möchte, dann ist Ihnen das unbenommen. – Bitte schön, Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Was die AIDS-definierenden Ereignisse anbetrifft, haben wir das in unserer Stellungnahme auch schon konkretisiert. Wir waren doch sehr verwundert, dass in der Nutenbewertung diese sehr wenigen Ereignisse so schwer gewichtet werden, dass die primären Endpunkte, sprich das virale Ansprechen, hier gänzlich in Abrede gestellt werden und dass quasi Tendenzen aus einer absoluten Anzahl der Ereignisse von 1 zu 0, 2 zu 1, 5 zu 5 so dermaßen schwerwiegend vom IQWiG gewichtet werden, um die anderen Endpunkte gänzlich in Abrede zu stellen.

Wenn wir schon bei diesem Thema sind: Das, was Herr Kaiser zuvor angesprochen hat, dass er grundsätzlich kein Problem mehr hätte mit einer LOCF-Auswertung, was die Ansprechraten anbetrifft, nehme ich verbandsseitig doch zumindest sehr verwundert zur Kenntnis, wenn man bedenkt, dass das virale Ansprechen vom IQWiG als Endpunkt aus der Bewertung gänzlich ausgeschlossen wurde. Ich stelle jetzt an das IQWiG keine Frage, aber ich

nehme das sehr verwundert zur Kenntnis, dass diese Auswertung auf einmal sehr interessant erscheint.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bezogen auf das virale bzw. virologische Ansprechen ist ja eben schon auf andere Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses hingewiesen worden. Vor diesem Hintergrund werden wir bei unserer Bewertung dann eben die Frage zu entscheiden haben, ob es dort eine Kontinuität gibt oder geben muss oder ob es hier Gründe geben könnte, dann eben in anderer Weise als bei den beiden erwähnten Beschlüssen zu verfahren. Das ist der Punkt, den Sie hier noch mal adressieren an der Stelle, Herr Rasch.

Wer möchte noch von den weiteren Stellungnehmern? – Bitte schön, Herr Dr. Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich möchte nicht nur zu den Jugendlichen Stellung beziehen; denn das Klientel, das wir hauptsächlich behandeln, sind sicherlich die schon erwachsenen Patienten. Ich würde das Ganze gerne auch aus praktischer Sicht beleuchten; denn der Wert einer neuen Substanz auf dem Markt ergibt sich für uns natürlich nicht nur über randomisierte klinische Studien, sondern letztendlich ordnen wir solch eine neue Substanz auch im gesamten Umfeld der Behandlung, der bestehenden Substanzen, Substanzklassen, die da sind, ein – Dolutegravir ist jetzt der dritte Integrase-Hemmer – und fordern letztendlich von solch einer Substanz natürlich einen Mehrwert für die Patienten, der sich einmal sicherlich schon über die bisher diskutierten Punkte – Viruslast, geringere Resistenzentwicklung – zeigt.

Für uns ist natürlich auch ein wichtiger Punkt, dass wir für die sicherlich kleiner werdende Gruppe schwer vorbehandelter Patienten neue Therapieoption zur Verfügung zu haben.

Verträglichkeit spielt natürlich eine große Rolle für Patienten. Zu Beginn ist schon angesprochen worden, dass sich natürlich auch das Bild der HIV-Infektionen ein bisschen ändert, wir weniger mit AIDS-definierenden Ereignissen zu tun haben, sondern eher mit Komorbiditäten, zum Teil auch den Nebenwirkungen der alten HIV-Medikamente geschuldet.

Adhärenz spielt für uns eine große Rolle. Wir sind immer dankbar, wenn Patienten ihr Medikament tatsächlich nur einmal am Tag einnehmen müssen.

Last but not least spielen neben den anderen genannten Faktoren natürlich auch Wechselwirkungen eine Rolle. Gerade in der Gruppe der komorbiden Patienten, die viele zusätzliche Medikamente einnehmen müssen, sind wir immer dankbar für eine Substanz, die möglichst wenige Wechselwirkungen hat. Dolutegravir gehört definitiv dazu.

Natürlich spielt dann auch das Therapiemonitoring eine Rolle. Es gibt Substanzen, die einen hohen Aufwand für uns bedeuten, zum Beispiel in Form der Überwachung verschiedener Organsysteme aufgrund von potenziellen Nebenwirklungen.

Ich glaube, all das sind durchaus Punkte, die Dolutegravir für uns zu einer wertvollen Substanz in unserem Armamentarium der HIV-Therapie machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Christensen. – Ich frage: Gibt es weitere Fragen, Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen jetzt die Gelegenheit geben, dazu noch einmal konkret etwas zu sagen, wenn Sie wollen, bitte Sie

anschließend aber, zusammenfassend das zu würdigen, was hier bei dieser Anhörung an für Sie wichtigen Erkenntnissen gewonnen worden ist. – Herr Banik, bitte.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Ich wollte gerne noch einmal einen Punkt aufgreifen – ganz bewusst auch den anderen Gedankenfluss nicht störend – zu dem Thema, inwieweit tatsächlich zweckmäßige Vergleichstherapie bei den vorbehandelten Patienten vorgelegen hat oder nicht. Wir sind davon vorhin nach meinem Empfinden etwas schnell abgewichen, und ich denke, einige Gedanken dazu könnten es noch ein bisschen illustrieren. Wir haben nach meinem Gefühl in vielen Diskussionen und Bewertungen schon das Problem gehabt, was individualisiert ist und wie ich das nachweise. Das kommt eben öfter vor, weil die zweckmäßigen Vergleichstherapien auch häufiger so geschnitzt sind.

Manchmal hilft es, denke ich, wenn man die Frage einfach umkehrt, also: Warum soll denn für die Population der Patienten in der SAILING-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie eigentlich nicht vorgelegen haben? Diesen Nachweis kann man nämlich überhaupt nicht antreten. Insofern würde ich sagen, die Individualisierung hat trotzdem vorgelegen. Ich glaube, das beruht eben so ein bisschen auf der Verwechslung von individualisiert mit beliebig oder erschöpfend. Hier geht es ja darum, wie wir erläutert haben, dass eine individualisierte HIV-Therapie darin besteht, dass sie wirksam ist. Es muss eine wirksame Kombination zusammengestellt werden können. Und das war, wie mehrere meiner Mitredner ja schon erläutert haben, bei diesen Patienten sehr weitläufig möglich, da eben dieser Suszeptibilitäts-Score für mindestens 95 Prozent der Patienten über 5 lag; das heißt, Optionen bestanden.

Wir haben aus diesen Optionen in der Studie eine konkret herausgegriffen, nämlich die, die in dem Third Agent beide Male einen Integrase-Inhibitor hat. Darüber hinaus konnten aber in dieser – wohlgemerkt – doppelblinden Studie weitere Therapiebestandteile individualisiert gewählt werden und auch im Studienverlauf angepasst werden. Vielleicht ist es dahin gehend eben auch illustrativ zu sagen, dass es allein, wie ich glaube – ich zitiere das jetzt aus dem Kopf –, 72 unterschiedliche Therapieregimes in der Studie gab. Das heißt, bezüglich dieser einen Komponente, die hier die Studienfrage für uns beantworten ließ, haben wir eingegriffen und haben aus dieser Vielfalt der Optionen eine herausgegriffen, aber die Patienten waren individuell nach Leitlinien und anderen Regeln der Kunst gut eingestellt bezüglich einer wirksamen Therapie. Deshalb noch einmal das Plädoyer dafür, dass das unserer Meinung nach sozusagen eine Realisierung der möglichen individualisierten Therapien ist. Es wären auch andere möglich gewesen, aber darum geht es ja nicht.

Also noch einmal: Den Nachweis für den Umkehrschluss, dass es nicht individualisiert im Sinne einer wirksamen Behandlung gewesen wäre, kann man nicht antreten. Und sozusagen als Brückenschluss dazu ist ja auch nicht zu vergessen diese Quantifizierung der Optionen an den deutschen Datenbanken, wo wir gesagt haben, es sind weit über 85 Prozent, für die es in Frage kommt. Diese konkret gewählte Behandlung bezüglich des Third Agents zeigt ja, dass es auch repräsentativ ist. Dass andere Optionen da waren, aber in diesem Falle nicht alle gleichzeitig geprüft werden konnten, wird schon, wie ich denke, anhand der Fallzahlen evident.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese aus Ihrer Sicht wichtige Präzisierung und Ergänzung. Wird dazu noch einmal das Wort gewünscht? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen jetzt die Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen. Bitte schön.

Herr Dr. Inama-Sternegg (ViiV Healthcare): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich möchte zum Abschluss gar nicht mehr viel sagen. Ich glaube, die von uns angesprochenen zwei zentralen Punkte konnten ausreichend diskutiert, Fragen dazu gestellt und hoffentlich beantwortet werden: zum einen eben das Thema, für welche Population die Evidenz der SAILING-Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens relevant ist, und zum anderen die Frage nach den Endpunkten „Virologisches Ansprechen“ und „Resistenzen“.

Es freut mich, dass wir auch noch über die Jugendlichen – 12 Jahre und älter – sprechen konnten und dass dann auch noch die Frage nach der medizinischen Relevanz für die schwerst Vorbehandelten aufkam, da, wie ich glaube, gerade das zwei Patientenpopulationen sind, für die es ganz wichtig ist, dass weiterhin Therapieoptionen zugelassen werden, auch wenn es aus streng methodischen Gründen manchmal schwierig ist, hier wirklich genau den Nachweis zu bringen, der in diesem Rahmen gefordert ist. Aber es freut mich, dass auch diese Patientenpopulationen angesprochen wurden.

Ansonsten gibt es von uns nichts mehr hinzuzufügen. Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die zu der Anhörung gekommen sind, für die aus unserer Sicht auch spannende und in manchen Punkten eben auch ein Stück weiterführende Diskussion und für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das jetzt eben zusammen mit den schriftlichen Stellungnahmen zu wägen haben und dann eine Entscheidung treffen.

Danke schön, dass Sie sich die Zeit genommen haben. Wir sehen uns sicher demnächst einmal wieder. Bis zum nächsten Mal! Schönen Resttag für Sie!

Schluss der Anhörung: 13.05 Uhr

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-02-15-D-099 Dolutegravir

Stand: 10. September 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dolutegravir **Tivicay® ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind** **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*siehe Übersicht II* Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten</u> Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu: Rilpivirin (vom 05.07.2012) Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (vom 05.07.2012)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*siehe systematische Literaturrecherche*
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir J05AX12 Tivicay®	in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind
Proteasehemmer (PI)	
Saquinavir **(SQV)** J05AE01 Invirase®	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Indinavir **(IDV)** J05AE02 Crixivan®	Crixivan ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsene angezeigt.
Ritonavir **(RTV)** J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.

Nelfinavir **(NVF)** J05AE04 Viracept®	VIRACEPT ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt, die mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV-1) infiziert sind. Bei bereits mit Proteaseinhibitoren (PIs) vorbehandelten Patienten soll die Wahl von Nelfinavir basierend auf der Untersuchung individueller viraler Resistenzen und der bisherigen Behandlung erfolgen.
Fosamprenavir **(FPV)** J05AE07 Telzir®	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten.
Atazanavir **(ATV)** J05AE08 Reyataz®	REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor. Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.

Tipranavir **(TPV)** J05AE09 Aptivus®	APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von APTIVUS bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren. Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von APTIVUS leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten
Darunavir **(DRV)** J05AE10 Prezista®	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA 600mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis verwendet werden: • Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden. • Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei ART-erfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht. Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Medikamenten zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von PREZISTA sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten.
Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)	
Zidovudin **(ZDV/AZT)** J05AF01 Retrovir®	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen.

Didanosin **(ddI)** J05AF02 Videx®	VIDEX ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten.
Stavudin **(d4T)** J05AF04 Zerit®	Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.
Lamivudin **(3TC)** J05AF05 Epivir®	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Abacavir **(ABC)** J05AF06 Ziagen®	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal tägl.icher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Ziagen nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist

Tenofovir disoproxil **(TDF)** J05AF07 Viread®	Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.
Emtricitabin **(FTC)** J05AF09	Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.
Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)	
Nevirapin (**NVP)** J05AG01 Viramune®	Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Viramune in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Viramune gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren.

Efavirenz **(EFZ)** J05AG03 Sustiva®	SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm^3 oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PIbasierenden Kombinationstherapie nach Versagen der SUSTIVA enthaltenden Schemata vor.
Etravirin **(ETV)** J05AG04 Intelence®	INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten. Diese Indikation basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIIStudien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten mit viralen Stammen, die Resistenz- Mutationen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren sowie gegen Protease-Inhibitoren aufweisen, in denen INTELENCE in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde.
Rilpivirin **(RPV)** J05AG05 Edurant®	Edurant, in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV 1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.
Andere antivirale Mittel	
Enfuvirtid **(ENV)** J05AX07 Fuzeon®	Fuzeon ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase- Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein

Raltegravir **(RAL)** J05AX08 Isentress®	ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten. Diese Indikation beruht auf Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten aus zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten und einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie bei bisher unbehandelten Patienten.
Maraviroc **(MVC)** J05AX09 Celsentri®	CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Diese Indikation beruht auf den Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten
Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen	
Zidovudin und Lamivudin **(AZT/3TC)** J05AR01 Combivir®	Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).
Lamivudin und Abacavir **(3TC/ABC)** J05AR02 Kivexa®	Kivexa ist eine fixe Kombination aus zwei Nukleosidanaloga (Abacavir und Lamivudin). Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Kivexa nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.

Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin **(TDF/FTC)** J05AR03 Truvada®	Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.
Zidovudin, Lamivudin Abacavir **(AZT/3TC/ABC)** J05AR04 Trizivir®	Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen. Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen. Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nukleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Trizivir nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Trizivir nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.

Emtricitabin, Tenofovir disoproxil und Efavirenz **(FTC/TDF/EFZ)** J05AR06 Atripla®	Atripla ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat. Atripla ist zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angezeigt, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Bestandteile von Atripla führen. Der Beleg des Nutzens von Atripla ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden. Zur Anwendung von Atripla bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Atripla und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.
Emtricitabin, Tenofovir disoproxil und Rilpivirin **(FTC/TDF/RPV**) J05AR08 Eviplera®	Eviplera wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNAKopien/ ml angewendet. Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera von einem genotypischen Resistenztest begleitet Werden.
Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil **(EVG/COBI/FTC/ TDF)** J05AR09 Stribild®	Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind
Lopinavir, Ritonavir **(LPV/RTV)** J05AR10 Kaletra®	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infi-zierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behand-lungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Quellen: Fachinformationen (Stand: 10.09.2013)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-072 (Dolutegravir)

Auftrag von: Abt. Arzneimittel
bearbeitet von: Fachberatung Medizin
Datum: 27.August 2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zVT:

Indikation für die Recherche für 2013-B-072 Dolutegravir 216
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 216
Systematische Recherche: 217
Cochrane Reviews 219
Systematische Reviews 231
Leitlinien 240
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 260
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 261

Indikation für die Recherche für 2013-B-072 Dolutegravir

in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Systematische Recherche:

Es erfolgte eine der systematischen Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Human Immunodeficiency Virus Type 1“. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.07.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, AdkÄ, NVL, GIN, NGC, WHO, NICE, TRIP Database, DAHTA, NIHR HSC und Fachgesellschaften. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 644 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 100 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 20 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen:

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Anti-Retroviral Therapy
ATV	Atazanavir
AZT	Azidothymidin (Zidovudin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
d4T	Stavudin
ddI	Didanosin
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirid
ETV	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVF	Nelfinavir
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TPV	Tipranavir

Mbuagbaw, 2009 [11] Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)	Fragestellung To determine which NNRTI, EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two NRTIs as part of initial ART for HIV infection in adults and children.
	Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs Suchzeitraum : 1996-2009 Vergleich: EFV+2 NRTIs vs. NVP+2 NRTIs Population: Therapie-naive Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten oder zur sexuellen Transmission von HIV) Die geplanten Subgruppenanalysen (Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt Endpunkte • Primäre Endpunkte: Anteil (%) der Patienten mit einer nicht feststellbaren Plasma HIV RNA Konzentration(Viruslast) über Zeit (virologischer Erfolg), Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, Therapieabbruchrate • Sekundäre Endpunkte: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an CD4 Zellen (immunologisches Ansprechen); Therapieversagen, Prävention der sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung Eingeschlossene Studien: 7 RCT (n=1688)
	Ergebnisdarstellung der 7 RCT (n=1688) EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone): o Virological success (4 studies) at 48 weeks was comparable in both arms of all (RR= 1.02; 95% CI 0.96 to 1.10,

	P=0.44). o Mortality (4 studies): There were no differences between EFV and NVP containing regimens (RR = 0.89; 95% CI 0.50 to 1.57, p= 0.66) o Resistenzentwicklung (1 Studie): niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierten Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99). →Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, der Mortalität, Progression zu AIDS, Abbruchrate und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. • EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich: o Virological success (3 studies): similar in both arms (RR=1.11; 95% CI 0.94 to 1.31, P= 0.27). o Mortality (3 studies): lower in the EFV arms (RR = 0.41; 95% CI 0.18 to 0.94, p=0.01) o Discontinuation rate (2 studies): The EFV-containing arm had a higher rate of discontinuation than the NVP-containing arm (RR= 1.48; 95% CI 1.15 to 1.90, p= 0.002). • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, Progression zu AIDS und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität.
	Kommentare der Autoren • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer, dem Studiensetting und dem NRTI Backbone (die NRTIS in den Studien waren: AZT, 3TC, d4T, ddI, DDI, ABC) • Ergebnisse dominiert durch die 2NN Studie (60% der randomisierten Patienten)
Spaulding, 2010 [15] Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve indi-	Fragestellung: To assess the efficacy of d4T compared to AZT in combination with one NRTI and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), two additional NNRTIs, or one NRTI and one protease inhibitor (PI), as part of first-line ART for HIV-infected people in low-resource settings.
	Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs

viduals (Review)	Suchzeitraum: 1995- 2009 Vergleich: 3er Kombinationstherapie basierend auf entweder einem d4T Regimen oder einem AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder d4T oder AZT) plus einem dritten NRTI, NNRTI oder PI. Population: Therapie-naive HIV-Patienten (Erwachsene und Kinder), die eine Initialtherapie benötigen (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten) Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt Endpunkte: • Primäre Endpunkte: Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • Sekundäre Endpunkte: Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung Insgesamt eingeschlossene Studien: 9 RCT (n=2.159)
	Ergebnisdarstellung der 9 eingeschlossenen RCT (n=2.159) In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddI Hauptergebnisse (gepoolt): • nicht stat. signifikanten Ergebnisse zwischen einer d4T basierten bzw. AZT basierten Therapie hinsichtlich der Endpunkte: Mortalität; klinische Progression; schwere Nebenwirkungen; virologisches Ansprechen; Adhärenz/Toleranz/Retention und immunologisches Ansprechen. • Nur eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung (nicht signifikant) • Keine Angaben zu dem Risiko einer sexuellen Transmission von HIV
	Kommentare der Autoren • Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Ver-

	gleichbarkeit). • Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft (GRADE) • Offenes Design in vielen Studien • Viele kleine Studien (nur eine mit >300 Patienten) • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone • Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddI • Das dritte AM in den Studien war: IDV,NVP, NFV, RTV, EFV
Spaulding 2009 [16] Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)	Fragestellung To assess the efficacy, safety, and tolerability of TDF compared to AZT in combination with one NRTI and one NNRTI as part of first-line ART for HIV-infected people in resource-limited settings
	Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs Suchzeitraum: 1995-2009 Vergleich: Vergleich der 3er Kombinationstherapien basierend auf entweder TDF Regimen oder AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder TDF oder AZT) plus einem dritten NRTI oder NNRTI. Population: Therapie-naive HIV Patienten (mind. 18 Jahre alt) die eine Initialtherapie benötigen. (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten) Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit begleitender Hepatitis B Infektion; Patienten mit begleitender Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt Endpunkte: • Primäre Endpunkte: Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • Sekundäre Endpunkte: Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung
	Ergebnisdarstellung der 2 eingeschlossenen RCT (n=586 Patienten) 1.) DUFIN Studie: AZT+3TC +NVP vs. TDF+3TC+NVP: kleine fran-

	zösische Studie. Anfänglich war es geplant 250 Patienten einzuschließen, jedoch wurde die Studie nach einer ungeplanten Zwischenanalyse gestoppt (N=71 Patienten). 2.) Studie 934: AZT+3TC+EFV vs. TDF+FTC+EFV: Große, multizentrische, randomisierte, offene Studie in der EU und USA. Ergebnisse hier für den Zeitraum nach 48 Wochen (Vergleichbarkeit zur DUFIN Studie). Hauptergebnisse (gepoolt): • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie die TDF bzw. AZT basiert ist hinsichtlich dem virologischen Ansprechen und den schweren Nebenwirkungen. *(Hinweis: bei Betrachtung der Studien separat sind die Ergebnisse inkonsistent)* • Stat. signifikante Unterschiede hinsichtlich der Adhärenz (TDF: 228/292 (78%)vs. AZT: 197/294 (67%); 1.17, 95% KI: 1.06-1.29) und dem immunologischen Ansprechen (WMD:32 Zellen/µL, 95%KI: 13.86-50.14) zum Vorteil einer TDF basierten Therapie, bei gleichzeitig höherer Resistenzentwicklung (TDF: 10/36 (27.85%) vs. AZT: 0/35 [0%]; 20.43, 95%KI: 1.24-335.9).
	Kommentare der Autoren und FBMed: • Die Ergebnisse zu den Endpunkten: Immunologischen Ansprechen und Resistenzentwicklung basieren nur auf einer kleinen Studie. • Keine Angaben zur Mortalität, der klinischen Progression oder der sexuellen Transmission von HIV • Stat. signifikante Heterogenität hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen (I^2=84%) • Offenes Studiendesign
Shey, 2009 [14] A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS (Review)	Fragestellung The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir (Trizivir ®) for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple drug combination.
	Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer mind. 6 monatigen Nachbeobachtungszeit. Suchzeitraum: 1980 - 2008 Vergleich: 3er Kombinationstherapie mit ABC+3TC+ZDV vs. eine

	Therapie basierend auf PIs oder NNRTIs Population: Therapie-naive HIV Patienten mit einem Alter >13 Jahre (Ø Alter: 34-38 Jahre) Endpunkte: Primärer Endpunkte: Suppression der virologischen Aktivität Sekundäre Endpunkte: CD4+ Zellen, schwere Nebenwirkungen, klinische Fettverteilungsstörung, Gesamtcholesterol, Triglyzerid Werte, Therapie Adhärenz Insgesamt eingeschlossene RCT: 3 (n= 1687)
	Ergebnisdarstellung (basierend auf 3 Studien) • Eine Studie verglich die 3er Kombinationstherapie ATV + ZDV + 3TC (Trizivir®) mit EFV + 1 oder 2 NRTIs; die zweite Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit Nelfinavir und die dritte Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit ATV + 2NRTIs • Allgemein zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Inzidenz dem virologischen Versagen. • Es bestand eine stat. signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der drei Studien (p=0.009, I^2=79%), mit einem stat. signifikant erhöhtem virologischen Versagen unter der 3er Kombinationstherapie wenn verglichen wird gegen EFV (N=1147; RR 1.93, 95% KI 1.46 - 2.55) jedoch kein stat. signifikanter Unterschied wenn verglichen wird gegen PIs. • Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CD4+ Zellen, den schweren Nebenwirkungen und hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen gefunden. • Nur die Studien mit PIs, berichteten Ergebnisse zu dem Lipidprofil. Dabei zeigte eine Studien, dass nach 96 Wochen der durchschnittliche Anstieg des Gesamtcholesterols stat. signifikant niedriger im Vergleich zu Nelfinavir, jedoch zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der Triglyzerid Werte. Die zweite Studie zeigte ein vergleichbares Nüchtern-Lipidprofil zwischen der 3er Kombinationstherapie und ATV nach 48 Wochen.
	Kommentare der Autoren und FBMed: • Kumar Studien waren viel kleiner als die Studie von Gulick • Es waren nicht alle Studien verblindet • Teils Heterogenität zwischen den Studien

	• Die Studie von Kumar vergleicht gegen Nelfinavir, welches heutzutage keine Bestandteil für die Initialtherapie darstellt • Heutzutage werden mit Ritonavir geboosterte PIs empfohlen, in allen Studien wurde jedoch kein Ritonavir gegeben. • Dominierend mehr Männer in den Studien • Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten, da diese nicht eingeschlossen waren.
Humphreys, 2010 [10] Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail firstline antiretroviral therapy	Fragestellung To assess the optimum second-line ART regimen in adolescents and adults living with HIV failing first-line therapy on NNRTI + two-NRTI regimen in low-resource settings.
	Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <u>Suchzeitraum</u>: 1995- 2009 <u>Population</u>: Erwachsene HIV Patienten mit Versagen der initialen Therapie (in low- and middle income Ländern) <u>Vergleich</u>: Lamivudin (3TC) (jedes 3- oder 4- Wirkstoff-Secondline-Regime, das Lamivudin und einen Komparator enthält) vs. Kein Lamivudin in der Secondline Therapie <u>Eingeschlossene Studien: 4</u> • 1 RCT, 1 Non-randomized-study, 2 conference abstracts • Klare Definition von Therapieversagen auf der Basis von klinischen, immunologischen und/oder virologischen <u>Endpunkte</u> Primärer Endpunkt: Mortalität Sekundäre Endpunkte: Severe adverse events, Clinical response to ART, Adherence, tolerance, retention, Virologic response to ART, Immunologic response to ART, Drug Resistance Eingeschlossene Studien: 4 (n= k.A.)
	<u>Ergebnisdarstellung</u> basierend auf 4 Studien • Very few studies of relevance were identified: One randomised trial of 136 adults suggests no difference in virological outcomes among those maintaining 3TC on second-line regimens with three or four drugs compared to those who do not. Observational study abstracts support this finding (Murphy 2008; Hull 2009). • No direct comparisons of boosted PIs in second-line treat-

	ment after first-line failure in an NNRTI-based regimen were identified. • In general, observational studies in adults in low-resource settings suggest a promising response to second-line therapies with boosted PIs (Murphy 2008; Pujades-Rodriguez 2008;Hosseinipour 2009).
	Kommentare der Autoren: Es gibt keine guten Studien, die eine Therapie nach Versagen der Initial- Therapie bewerten und empfehlen können. Kommentare der FBMed: Die Autoren haben sich auf Folgetherapie mit bzw. ohne Lamivudin beschränkt. Die Übertragbarkeit scheint daher stark eingeschränkt.
Cruciani, 2013 [3] Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV	Fragestellung: The aim of this review is to combine randomised, controlled trials to examine whether in patients with undetectable viraemia simplification treatment with ABC-based triple-nucleoside combinations has similar rates of efficacy and tolerability compared with a continued PI regimen or simplification with NNRTIs (efavirenz or nevirapine) containing regimen. Meanwhile, it offers the opportunity to address the risk of cardiovascular disease in ABC-treated patients and comparators.
	Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs Suchzeitraum: bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012) Population: Chronically HIV-infected adult patients treated with a PI-containing regimen (PI or boosted PI), with undetectable viral load (HIV-1 RNA below the cut-off value as defined in individual studies). Theapie-naïve sowie vorbehandelte Patienten Vergleich: Patients on a PI-containing regimen had three possibilities: 1. Continue the PI regimen or switch to a simplification maintenance regimen, including 2. Switch to a NNRTI (EFV or NVP) containing regimen, or 3. Switch to a triple-NRTI regimen (ABC-AZT-3TC (Trizivir®)) 1 and 2 are controls, 3 is the experimental intervention. If a trial had

	all three options, we compared the experimental group to each of the 2 control groups (1 vs 3, and 2 vs 3); in this case, to avoid double-counts in the experimental group, we split the 'shared' group (3 NRTI) into two groups with smaller sample size, and include two independent comparisons. Endpunkte Primärer Endpunkt: Proportion of patients discontinuing or switching antiretroviral therapy due to virologic failure; Rates of patients with adverse events requiring treatment interruption or switching, or both; Overall rates of treatment interruption or switching, or both; Death (all cause); Occurrence of myocardial infarction and cardiovascular disease; Occurrence of new Sekundäre Endpunkte: Proportion of patients maintaining an undetectable viralload, as defined by the authors (e.g. HIV-RNA <50 or <400 copies/mm3); Change in mean CD4+ cell count (mean relative change (percent) or mean absolute change, compared with baseline, and standard deviation); Occurrence of lipodystrophy; Quality of life indicators, as reported in the studies; Any adverse events. Eingeschlossene Studien: 8 RCT (n=1675)
	Ergebnisdarstellung 8 RCT (n=1675) All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed after a successful treatment with PI containing ART. Overall failure (8 studies, n=1,606) Triple nucleoside combination (693 participants) was compared to PI continuation (466 participants) or to NNRTI simplification (477 participants). There was some degree of heterogeneity, and a random effect model was applied. Overall, there was no significant difference between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 0.88, 95%CI 0.74 to 1.04), either PI-based (RR 0.80, 95%CI 0.62 to 1.03) or NNRTI based (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24). Virologic Failure (8 studies, n=1,587) Triple nucleoside combination (689 participants) was compared to PI continuation (461 participants) or to NNRTI simplification (437 participants). A random effect model was applied (I^2 = 18 %). Overall, there was no significant difference between the participants on

	triple nucleoside combination and controls (RR 1.39, 95% CI 0.95 to 2.02), either PI-based (RR 1.49, 95% CI 0.72 to 3.08) or NNRTI based (RR 1.32, 95% CI 0.89 to 1.97), though the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls Discontinuation for Adverse Events (8 studies, n=1,597) Triple nucleoside combination (689 participants) was compared to PI continuation (461 participants) or to NNRTI simplification (447 participants). There was substantial heterogeneity (I2 =57%), and a random effect model was applied. Overall, although there was no significant difference between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 0.68, 95% CI 0.44 to 1.07), either PI-based (RR 0.77, 95% CI 0.39 to 1.53) or NNRTI based (RR 0.63, 95% CI 0.34 to 1.18), the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of lower incidence of side effects in the experimental group. Change in lipids and in CD4 cells from baselines were reported in 7 studies, but inconsistency in reporting these data did not allow quantitative analysis.
	Kommentare der Autoren: • The strategy of switching to triple nucleoside regimens shows weak evidence of lower incidence of side effects and a higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls. • Simplification with 3NRTI holds the advantages of preserving other classes of antiretroviral drugs, to lower blood lipids, and to be cost effective and simple to administer. Thus, simplification with triple nucleoside regimens AZT + 3TC + ABC should be still considered for individuals who are unable to tolerate or have contraindications to NNRTI or PI based regimens. • Though studies in the current review were conducted between 2001 and 2010, the large majority of patients from studies analysed received old PI regimens (e.g., indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) not longer recommended by International Guidelines.
Shey, 2013 [13]	Fragestellung: The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir for initial

Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS	treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple nucleoside combination.
	Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Suchzeitraum: bis 2011 Population: HIV-infected, antiretroviral-naive patients (> 13 year) Vergleich: Treatment of HIV infection with co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine as initial therapy vs. treatment based on PIs or NNRTIs Endpunkte The primary outcome measure was suppression of viral activity, as defined by the authors. The secondary outcome measures included: CD4 cell count, Severe adverse events, Clinical lipodystrophy manifestations, Total cholesterol, Triglyceride level, Treatment adherence Insgesamt eingeschlossene Studien: 4 (n=2247)
	Ergebnisdarstellung Virological failure (3 trials, n=1687) There was significant heterogeneity between the included trials. Not significant: Overall, there was no significant difference between the participants on NRTIs and those on either PI-based or NNRTI-based therapy (RR 1.14, 95% CI 0.56 to 2.32) 2 studies (n=540) did not find a significant difference in the incidence of virological failure between participants on NRTIs and those on a PI (i.e. nelfinavir or atazanavir) (RR 0.82, 95% CI 0.50 to 1.36; heterogeneity P= 0.21, I2=35%). 1 Study (n=1147) found that participants on NRTIs had a significantly higher incidence of virological failure than did those on the NNRTI efavirenz (RR 1.93, 95% CI 1.46 to 2.55). Virological suppression (4 studies, n=2247) There was significant heterogeneity between the four studies. Not significant: 3 Studies finding no significant differences between comparison groups and 1 study finding NRTIs to be inferior to efavirenz.

	We found no significant differences between NRTIs and either PIs or NNRTIs on CD4+ cell counts (3 trials, n=1687: mean difference -0.01, 95% CI -0.11 to 0.09, I2=0%), the incidence of severe adverse events (4 trials; n=2247: RR 1.22, 95% CI 0.78 to 1.92, I2=62%) and hypersensitivity reactions (RR 4.04, 95% CI 0.41 to 40.02, I2=72%).
	Kommentare der Autoren • 1 large trial found the co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine regimen to be virologically inferior to a regimen containing efavirenz and two or three nucleoside analogues after 32 weeks; • 2 studies found the triple nucleoside fixed-dose combination to be equivalent to nelfinavir- and atazanavir-based regimens in maintaining virological suppression over 96 weeks and 48 weeks, respectively; • 1 Study found viral suppression to be relatively superior in the coformulated abacavir-lamivudine-zidovudine arm compared to the co-formulated lopinavir-ritonavir arm after six months of therapy. • The significant heterogeneity of effects was largely due to differences in the control therapy used in the included trials (i.e. NNRTIs or PIs). • We found that co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine remains a viable option for initiating anti-retroviral therapy, especially in HIV-infected patients with pre-existing hyperlipidaemia and those who do not tolerate ritonavir. • The varied geographical locations of the included trials augment the external validity of our findings. • We are moderately confident in our estimate of the treatment effects of the triple NRTI regimen as initial therapy for HIV infection. In the context of the GRADE approach, such moderate quality of evidence implies that the true effects of the regimen are likely to be close to the estimate of effects found in this review.

Systematische Reviews

Bierman, 2009 [1] HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review	Fragestellung The purpose of this study is to give an overview of all ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy studies published in peer-reviewed medical journals or presented at international HIV conferences in order to assess the efficacy of protease inhibitor monotherapy and to discuss its future role.
	Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Suchzeitraum: 1982- 2008 Population: therapie-naive und vorbehandelte Patienten Vergleich: Ritonavir geboosterte PI Monotherapie vs. HAART Endpunkte: Therapieversagen, unterdrückte bzw. nicht unterdrückte HIV-RNA (Viruslast) Insgesamt eingeschlossene Studien: 22 (n=k.A.); davon 6 RCT
	Ergebnisdarstellung (basierend auf 22 Studien): • Die Studien wurden nach dem Status der HIV-RNA Suppression zu Beginn der Monotherapie kategorisiert. • 395 von 582 (67.9%) Patienten zeigten dabei nicht feststellbare HIV-RNA am Ende der Nachbeobachtungsperiode. • In den 6 identifizierten RCTs (alle mit LPV/r Monotherapie), zeigte sich ein stat. signifikant höheres Risiko hinsichtlich eines Therapieversagens unter der Monotherapie wenn verglichen mit Patienten unter HAART (121/364 (33.2%) vs. 64/280 (22.9%); OR: 1.48; 95% KI: 1.02–2.13, p=0.037). Wenn nur die Studien herangezogen wurden die Patienten einschlossen mit vollständig unterdrückender HAART, war die Differenz nicht mehr stat. signifikant. *Hinweis: LPV/r ist der am meisten untersuchte PI in Monotherapiestudien und der einzige PI bei denen Studien mit kontrolliertem Design vorliegen.* • Hinsichtlich Patienten mit erfolgreich erneut unterdrückter HIV-RNA bei (wiederholter) Gabe von NRTIs (non-failures), war das Risiko auf ein Therapieversagen vergleichbar..
	Kommentare der Autoren • Sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studien (teils retrospektiv) • Sowohl therapie-naive als auch behandelte HIV Patienten (nur ein RCT mit Therapie naiven Patienten; Delfraissy et al.; hier

	auch Beleg der Unterlegenheit der Monotherapie gegenüber HAART) • Insgesamt wurden nur 6 RCTs identifiziert • In 14 (der 22 eingeschlossenen) Studien wurde die Monotherapie bei Patienten begonnen, die eine komplett unterdrückte HIV-RNA zeigten. Die Patienten waren mit verschiedenen Therapien vorbehandelt. In 8 Studien wurde die Therapie bei Patienten begonnen, die keine unterdrückte HIV-RNA hatten. Davon waren die Patienten in 5 Studien nicht vorbehandelt.
Chowers, 2010 [2] Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis	Fragestellung The objective of this study was to assess the relative efficacy and toxicity of the dual NRTI part of the regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing highly active antiretroviral therapy (HAART) for treatment-naïve HIV-infected adults with a 48-week follow-up were done.
	Methodik; Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum: bis 2009 Population: Therapie-naive HIV Patienten (> 16 Jahre) Vergleich: Trials that compared the combination therapy regimens of three or more drugs in both trial arms, where different double or triple backbone NRTI drugs were compared, using the same PI or NNRTI in both trial arms as the second treatment component, with follow-up data of 48 weeks or longer. Endpunkte: • Primärer Endpunkt: Patienten mit feststellbarem HIV RNA Level (virologisches Versagen) • Sekundäre Endpunkte: Progression zu AIDS, Gesamtmortalität nach 48 Wochen und am Ende der follow-up Periode, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund jeder Ursache, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen Insgesamt eingeschlossene Studien: 22 (n=8184)
	Ergebnisdarstellung basierend auf 22 Studien (n=8.184 Patienten): o ddl+3TC/FTC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ddl+ABC (basierend auf 4 Studien mit N=1.216): o ddl+3TC/FTC zeigte eine stat. signifikante Überlegenheit im Vergleich zu den anderen Kombinationen hinsichtlich des virologischen Versagens (OR: 0.53; 95%KI: 0.41-0.68). o Nur zwei Studien berichteten Ergebnisse zu einer Viruslast

	>400 k/mL; auch hier zeigte sich eine Überlegenheit von ddl+3TC/FTC (OR: 0.54; 95%KI: 0.4-0.73). o ddl+3TC/FTC wurde besser vertragen, es brachen weniger Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (OR: 0.53; 95%KI: 0.36-0.76). o Allgemeine Therapieabbrüche aufgrund jeglicher Ursache war stat. signifikant seltener unter ddl+3TC/FTC im Vergleich zu den anderen Komparatoren (OR: 0.59; 95%KI: 0.45-0.77). o <u>TDF+FTC/3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ 3TC; ABC+ 3TC; ddl+3TC; ddl+ ABC (basierend auf 5 Studien mit N=2.803):</u> o TDF+FTC/3TC war nicht stat. signifikant den anderen Komparatoren überlegen hinsichtlich jedem untersuchten Endpunkt nach 48 Wochen. Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien durchgeführt werden. o Zwei Studien folgten die Patienten 144 Wochen und zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von TDF+FTC/3TC hinsichtlich der viralen Suppression<50c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.58-0.96) und <400c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.51-0.86) gegenüber den Komparatoren ZDV+3TC und d4T+3TC. o TDF+FTC/3TC wurde besser vertragen, es traten stat. signifikant weniger (ca. 50%ige Reduktion) Studienabbrüche aufgrund jeglicher Ursache auf (OR: 0.48; 95%KI: 0.32-0.74). o <u>ABC+3TC vs. TDF+FTC; ZDV+3TC; d4T+ 3TC; d4T+ddl (basierend auf 5 Studien mit N=2558):</u> o Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens. o Es zeigten sich jedoch stat. signifikant mehr AIDS assoziierte Ereignisse unter ABC+3TC (OR: 3.22; 95%KI: 1.24-8.4). o Unter ABC+3TC traten stat. signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (=R: 0.6; 95%KI: 0.43-0.86). o <u>ZDV+3TC vs. d4T+ 3TC; d4T+ddl; ddl+3TC; ABC+ 3TC; ZDV+3TC+ ABC; TDF+FTC (basierend auf 15 Studien mit N=4753):</u> o Ist die am meisten untersuchte Kombination. Trotz der vielen Studien zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied dieser Kombination gegenüber den anderen Komparatoren in allen Endpunkten. o <u>d4T+3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ABC+ 3TC (basierend auf 7 Studien mit N=1.401):</u>

	o Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Suppression der Viruslast, bei gleichzeitig stat. signifikant vermehrtem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen unter Stavudin+3TC (OR: 1.4; 95%KI: 1.01-1.95). o Es zeigte sich ein stat. signifikant reduzierte Progression zu AIDS unter Stavudin+3TC (OR: 0.52; 95%KI: 0.27-0.97). o <u>D4T+ddl vs. ZDV+3TC; d4T+3TC;ddl+FTC; ABC+3TC (basierend auf 9 Studien mit N=2.811):</u> o Es zeigte sich eine stat. signifikante Unterlegenheit der d4T+ddl Kombination hinsichtlich der Studienabbrüchen aufgrund Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit den anderen Komparatoren (OR: 1.83; 95%KI: 1.39-2.41). Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der vorliegenden Heterogenität durchgeführt werden.
	<u>Kommentare der FBMed:</u> o Keine individuellen Patientendaten o Klinische Ereignis waren allgemein selten in den Studien (Power?!) o Informationen zu Langzeiteffekten (144 Wochen) waren nur eingeschränkt vorhanden (Diskrepanz zwischen den Ergebnissen nach 44 Wochen und nach 144 Wochen)
Hill & Sawyer, 2009 [9] Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: metaregression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients	Fragestellung Tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) and abacavir/lamivudine (ABC/3TC) are widely used with ritonavir (RTV)-boosted protease inhibitors (PIs) as first-line highly active antiretroviral therapy (HAART), but there is conflicting evidence on their relative efficacy. The ACTG 5202 and BICOMBO trials suggested higher efficacy for TDF/FTC, whereas the HEAT trial showed no efficacy difference between the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbones.
	Methodik; systematische Literaturrecherche <u>Suchzeitraum</u>: 2000-2008 <u>Vergleich</u>: verschiedene Ritonavir geboosterte PIs bei entweder einer TDF/FTC oder ABC/3TC basierten Kombinationstherapie <u>Population</u>: Therapie-naive HIV Patienten (Alter: >60 Jahre) <u>Endpunkte</u>: HIV-RNA Response Insgesamt eingeschlossene Studien: 12 (n=5186)

	Ergebnisdarstellung basierend auf 12 Studien (n=5186) • Allgemein zeigte sich eine stat. signifikant höhere HIV RNA Suppressionsrate bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von <100.000 k/mL (77.2%) gegenüber >100.000 k/mL (70.9%; p=0.0005). • Es zeigte sich, dass die Ritonavir geboosterten PIs: LPV, ATV und FPV eine stat. signifikant geringere HIV-RNA Response aufwiesen, wenn sie mit ABC/3TC (68.8%) im Vergleich zu TDF/FTC (76.1%; p=0.0015) kombiniert wurden. • Es zeigte sich dabei zudem eine stat. Signifikanz zum Vorteil der Kombination mit TDF/FTC bei Patienten <100.000 k/mL (70.1% vs. 80.6%; p=0.0161) und ein starker Trend bei Patienten >100.000 k/mL (67.5% vs. 71.5%; p=0.0523).
	Kommentare der FBMed: • Einige NRTI/PI Kombinationen wiesen eine kleine Populationsgröße auf • Unterschiede in Ausgangscharakteristika
Talbot, 2008 [17] HIV infection	Fragestellung What are the effects of preventive interventions? What are the effects of different antiretroviral drug treatment regimens in HIV infection?
	Methodik, syst. Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2007 Endpunkte: Krankheitsprogressionsmarker; Progression zu AIDS oder Mortalität, Lebensqualität Bewertung der eingeschlossenen Literatur entsprechend der GRADE-Systematik Insgesamt eingeschlossene Studien: k.A.
	Ergebnisdarstellung (nur zur antiretroviralen Therapie): Geboosterte PI 3er Kombinationstherapie: o Krankheitsprogressionsmarker: ▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf 3 RCTs): Vorteil hinsichtlich der Reduktion der Viruslast nach 24-48 Wochen unter der geboosterten 3er Kombinationstherapie (low quality of evidence) ▪ Vgl. gegen NNRTI basierte 3er Kombinationstherapie (basierend auf einem systematischen Review): Vorteil hinsichtlich der virologischen Suppression unter einer Therapie basiert mit EFV oder NVP (low quality of evidence). o Progression zu AIDS oder Mortalität:

	▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Tod nach 72 Wochen (moderate quality of evidence). Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu der geboosterten PI basierten 3er Kombinationstherapien im Vergleich zu NRTI basierten 3er Kombinationstherapien oder NNRTI 3er Kombinationstherapien gefunden. PI basierte Therapien waren mit einem erhöhten Gesamtcholesterol, Triglyzerid und LDL Werten assoziiert. Manche NRTIs (vor allem d4T) scheinen mit einer Lipodystrophie Entwicklung assoziiert zu sein. <u>NNRTI 3er Kombinationstherapie:</u> o Krankheitsprogressionsmarker: ▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert, basierend auf einem systematischen Review): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich des Erreichens und Beibehaltung einer viralen Suppression nach 6 Monaten (very low quality evidence). ▪ Vgl. gegen geboosterte PI basierte Therapien (basierend auf 3 RTCs): Eine Kombinationstherapie mit EFV oder NVP ist wirksamer hinsichtlich der viralen Suppression (low quality evidence). ▪ Vgl. gegen NRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence). o Progression zu AIDS oder Mortalität: ▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Krankheitsprogression oder Mortalität (moderate quality evidence). o Lebensqualität: ▪ Vgl. gegen Standard 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores) (low quality evidence). <u>NRTI basierte 3er Kombinationstherapien</u>: o Krankheitsprogressionsparameter:

	▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low-quality evidence). ▪ Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): NRTI basierte Therapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence). Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu NRTI basierten 3er Kombinationstherapien gegenüber geboosterten PI Therapien gefunden. <u>Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert):</u> o Krankheitsprogressionsparameter: ▪ Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion der Viruslast nach 24-28 Wochen (low quality evidence). ▪ Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich der virologischen Suppression (very low quality evidence). ▪ Vgl. gegen NRTI basierte Therapien (basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low quality evidence). o Progression zu AIDS und Mortalität: ▪ Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Mortalität (moderate quality evidence). ▪ Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Reduktion der Mortalität oder Krankheitsprogression (moderate quality evidence). o Lebensqualität: Vgl. gegen NNRTI Therapien: Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger effektiv hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores)

	(low quality evidence).
Pichenot, 2011 [12] Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials	Fragestellung A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the overall efficacy of new antiretroviral drugs, as well as the factors associated with increased efficacy.
	Methodik; Syst. Literaturrecherche Suchzeitraum: 2003-2010 Population: vorbehandelte Patienten Vergleich: OBT (=optimzed background therapy) plus neue antiretrovirale Arzneimittel vs. OBT plus Placebo Neue antiretroviral Arzneimittel: Maraviroc, Vicriviroc (CCR5 Inhibitoren), Enfuvirtid (FusionsInhibitor), Raltegravir (INI), Etravirin (NNRTI) Tipranavir und Darunavir (PI) Endpunkte sind der virologische und immunologische Erfolg in Woche 48 Insgesamt eingeschlossene Studien: 10 (n=6401) (eine Studien davon war eine unveröffentlichte Studie in Form eines conference abstract)
	Ergebnisdarstellung Virologischer Erfolg in Woche 48: (9 Studien) • 41.7% of patients in the treatment groups (range 18–64%) and 23.6% in the placebo groups (range 0–62%) had undetectable HIV RNA. • Patients in the treatment groups were almost three times more likely to have undetectable HIV RNA at W48 than patients on OBT plus placebo (OR 2.97; 95% CI 2.11–4.17). • There was significant heterogeneity among trials (45.0%; t2=0.186; test of heterogeneity, P=0.001) with ORs ranging from 1.12 to 22.68. Immunologischer Erfolg in Woche 48 (10 Studien): • CD4 count increases in patients in the treatment groups were 9–62 cells/mL larger than in patients in the placebo groups. • There was significant heterogeneity among trials (29.7%; t^2=0.017; test of heterogeneity, P=0.001).
	Fazit der Autoren: Our study confirmed the overall immunological and virological efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced patients,

	compared with placebo. The main predictive factor for efficacywas the number of fully active drugs. Hinweise durch FBMed • Keine Definition der OBT

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [4] *Siehe auch:* AWMF (AWMF-Register-Nr: 055-001): Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion	Leitlinie unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften: Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH) Klassifikation: S2, Stand Februar 2012 (Version 04_2012.2 vom 22.2.2012) Keine Angaben zum Suchzeitraum der Literaturrecherche Bewertung Substanzen/Kombinationen - Einstufung • „Empfohlen“ = Vorrangige/s Medikament/Kombination für die Primärtherapie. Es können Einschränkungen im Detail gemacht werden. • „Alternative“ = Mögliche Verwendung, falls eine der empfohlenen Optionen nicht sinnvoll erscheint oder nicht in Frage kommt. • „Nicht empfohlen“ = vertretbare Alternative in Einzelfällen, die Verwendung soll begründet erfolgen. • „Kontraindiziert“ = Verwendung ist nicht oder allenfalls in sehr sorgfältig begründeten Einzelfällen vertretbar.
	Therapieziele: Unterdrückung von infektionsbedingten Symptomen; Verminderung der Krankheitsprogression, Rekonstitution der zellulären Immunität; Reduktion der chronischen Immunaktivierung (Entzündungsprozesse).
	Nicht-Vorbehandelte Patienten **<u>Initialtherapie der HIV-Infektion:</u>** • Zur Initialtherapie stehen: Nukleosid-/Nukleotidanaloga, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Proteaseinhibitoren und ein Integraseinhibitor zur Verfügung. • Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils <u>sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination</u> sein. Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich. • Nahezu alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100mg/d) Ritonavir (r) stärker wirksam („Ritonavir-Boosting“„PI/r“) und deshalb <u>nur in dieser Kombination empfohlen</u>. • Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI (*Vorteile: sehr gute Wirksam-*

keit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen), einem PI/r (*Vorteil: geringere Resistenzentwicklung bei nur wenig geringerer Wirksamkeit*) oder Raltegravir (INI) (*Raltegravir als erster verfügbarer INI erscheint Efavirenz mindestens gleichwertig, wobei Langzeiterfahrungen über mehr als drei Jahre noch fehlen)* haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen.

- Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen.
- Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI (EII) ist wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung <u>kontraindiziert</u>. Gleiches gilt für Zweifach-NRTI-Kombinationen (EII).

<u>Hinweis</u>: Diese Empfehlungen zielen auf die Auswahl der Substanzen für den Therapiebeginn. Im Gegensatz zur Situation in Zulassungsstudien ist im Rahmen der Routinebehandlung zur Sicherung des Behandlungserfolges häufig ein Substanzwechsel notwendig. Dieser zielt auf eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begleitrisiken. Als Folge kann sich die Notwendigkeit ergeben, die Therapie mit einer hier nicht vorrangig empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stande der Erkenntnis und ist therapeutischer Standard.

1. **<u>Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen</u>**
   - **(bevorzugte)Empfohlene Kombinationen:** Es werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Wo nötig, können Einzelsubstanzen verordnet werden.
     - **Tenofovir/Emtricitabin** (TDF/FTC) (Empfehlungsgrad: AII)
     - **Abacavir/Lamivudin** (ABC/3TC) (Empfehlungsgrad: AII): Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als ,,empfohlen'' erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B5701-negativen Patienten. Eine etwas niedrigere antivirale Wirksamkeit als TDF/FTC muss therapeutusch berücksichtigt werden.
   - **Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga:**
     - **Tenofovir/Lamivudin, TDF/3TC (Empfehlungsgrad: AII):** Tenofovir kann bei Emtricitabin-Intoleranz auch mit Lamivudin kombiniert werden. Dabei kann von sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgegangen werden. Es existiert keine Fixkombination. <u>Die Kombination wird ebenfalls empfohlen</u>.
     - **Zidovudin/Lamivudin: ZDV/3TC (Empfehlungsgrad: AI):** Nur als Alternative anzusehen.
     - **Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (Empfehlungsgrad: CII):** Diese Kombinationen kommen in Einzelfällen für die Erstlinientherapie als wirksame, relativ gut verträgliche und einfach einzunehmende Alternative in Betracht.
     - **Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (CII):** Kombinationen mit Stavudin werden **nicht empfohlen** und sollten nur in begründeten

Einzelfällen angewendet werden.

- **Zidovudin/Lamivudin + Abacavir oder Tenofovir(CII):** Der Einsatz eines Regimes aus drei Nukleosidanaloga wird **nicht empfohlen** und ist nur in begründeten Einzelfällen vertretbar.
- **Zidovudin + Abacavir + Tenofovir + Lamivudin oder Emtricitabin**
  Diese Vierfachkombination von Nukleosidanaloga ist wirksam, jedoch TDF/FTC + Efavirenz bzw.Atazanavir/r in einer prospektiven Studie unterlegen. Sie wird daher nicht empfohlen, ist aber in begründeten Einzelfällen vertretbar.

- **Ungünstige und zu vermeidende Kombinationen von NRTI**
  - **Lamivudin + Emtricitabin** (Empfehlungsgrad: EIII)
  - **Zidovudin + Stavudin** (Empfehlungsgrad:EII)
  - **Didanosin + Stavudin** (Empfehlungsgrad:EII)
  - **Tenofovir + Didanosin** (Empfehlungsgrad:DII)
  - **Tenofovir + Abacavir** (Empfehlungsgrad:DIII)

2. <u>Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI):</u>

- **Empfohlene Therapien:**
  - **Efavirenz** *(EFV; Empfehlungsgrad: AII):* Efavirenz wird in Kombination mit TDF/FTC empfohlen (Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch)
  - **Nevirapin** *(NVP; Empfehlungsgrad: AII)*: Nevirapin wird in Kombination mit 2 NRTI mit den obengenannten Einschränkungen ebenfalls empfohlen (Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/µl.)
  - **Rilpivirin**: (RPV**;** *Empfehlungsgrad: AII):* Rilpivirin ist EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien nicht unterlegen. Einer besseren Verträglichkeit steht eine höhere virologische Versagerrate als unter EFV gegenüber. Es traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und nRTI auf als unter EFV. RPV wird bei Pat. mit <100.000 Kopien/mL empfohlen. Bei >100.000 Kopien/mL wird es nicht empfohlen und ist in Europa nicht dafür zugelassen.

3. <u>Proteaseinhibitoren (PI)</u>

- **<u>Empfohlene PI:</u>**
  - **Atazanavir/r: AZV/r** (Empfehlungsgrad: AII)
  - **Darunavir/r: DRV/r** (Empfehlungsgrad: AII)
  - **Lopinavir/r : LPV/r (**Empfehlungsgrad: AII):
    Hinweis: Lopinavir ist der derzeit am besten untersuchte PI. Vor allem wegen der Langzeiterfahrungen wird LPV/r empfohlen (Einschränkungen: gastrointestinale (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolische (Anstieg der Serumlipide) NW; Erhöhung des kardiovaskulären Risikos.)
  - **Fosamprenavir/r : FPV/r** (Empfehlungsgrad: AII)

- **Alternative PI:**
  - **Saquinavir/r: SQV/r** (Empfehlungsgrad: BII)
- **Nicht empfohlene PI:**
  - **Indinavir/r: IDV, IDV/r** (Empfehlungsgrad: CII)
  - **Nelfinavir** (Empfehlungsgrad: DII)
  - **Ritonavir in therapeutischer Dosierung** (Empfehlungsgrad: DII)
  - **Saquinavir ohne Ritonavir-Boosterung** (Empfehlungsgrad: EII)
  - **Tipranavir/r (**Empfehlungsgrad EII, spezielle Indikation)

Hinweis: Die Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt eine geringere Wirksamkeit insbesondere bei unvorbehandelten Patienten und wird daher nicht empfohlen, kann aber als Strategie im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit der Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga in Einzelfällen vertretbar sein (CII).

4. Integrase-Inhibitoren: Raltegravir (INI)

- **Raltegravir, RGV** (Empfehlungsgrad: BII): Empfohlen

5. CCR5-Inhibitoren: Maraviroc (DII)

- **Maraviroc (MVC)** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen

6. Alternative Kombinationen

- **Zidovudin/Lamivudin/Abacavir** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfholen

Tabelle: Bevorzugte Therapien

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen ***Empfohlen*** - Tenofovir/Emtricitabin - Abacavir /Lamivudin ***Alternative*** **-**Tenofovir/ Lamivudin	**+**	**1. NNRTI Empfohlen** - Efavirenz - Nevirapin - Rilpirivin **2. PI Empfohlen** - Atazanavir/r AII - Darunavir/r AII - Lopinavir/r AII - Fosamprenavir/r AII **Alternative** - Saquinavir/r BII **3. INI Empfohlen**

		- Raltegravir AII

Zu den aufgrund von ungünstigen Interaktionen zu vermeidenden Kombinationen zählen:

- NRTIs + PIs: TDF mit ungeboostertem ATV
- NNRTIs + PIs: EFV/NVP mit ungeboostertem ATV; EFV/NVP + LPV/r; ETR +TPV/r
- Doppel PI: TPV+PI (FPV, LPV, SQV, ATV); LPV/r+FPV; ODV+ATV; DRV/r+SQV 1000 mg BID; DRV+LPV/r

Vorbehandelte Patienten

Therapieerfolg: Absinken der Virämie < 50 Kopien/ml (nach 3 bis 4 Monaten, bei hoher anfänglicher Virämie bis zu 6 Monate)

Änderungen der Therapie können notwendig werden durch

- Versagen
- Nebenwirkungen
- Adhärenzprobleme
- Eingetretene oder geplante Schwangerschaft
- Begleittherapien
- potentielle Interaktionen
- Häufige Gründe für die Umstellung einer effektiven ART sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, potentielle Medikamenteninteraktionen und der Wunsch des Patienten nach einer Therapievereinfachung

Therapiewechsel bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen:

Ziel: Viruslast dauerhaft unter 50 Kopien/mL senken.

- Bei Adhärenzproblemen, nach denen regelmäßig gefragt werden sollte, kann eine Vereinfachung der Therapie erwogen werden oder die Umstellung auf einen PI/r sinnvoll sein, um dem Risiko der Resistenzentwicklung durch mangelnde Adhärenz bei NNRTI vorzubeugen.

➔ Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue, in der **Resistenztestung** als aktiv beurteilte Substanzen enthalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war.

➔ Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten.

➔ Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinationstherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und

geschulten Ärzten getroffen werden

Therapie bei Versagen (entnommen aus den Folien zur Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei HIV-1-Infektionen)

Initial-therapie		**1. Folge-therapie**		**Weitere Folgetherapien**
NNRTI+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Resistenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM)	Bei NNRTI-Resistenz: PI/r+ 1-2 NRTI +/- Etravirin	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM, Resistenz)	PI der 2. Generation, NRTI, Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtid, NNRTI der 2. Generation (Etravirine) ->mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hypersuszeptibilitäten berücksichtigen
PI/r+ 2 NRTI		Bei PI-Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI-Resistenz: PI/r + altern. NRTI + Raltegravir und/oder Maraviroc		
INI + 2 NRTI		Bei INI-Resistenz PI/r +/- NNRTI +/- NRTI		

European AIDS Clinical Society (EACS), 2012 [6]

Guidelines (Version 6.1)

Leitlinie der europäischen Aids-Gesellschaft

Keine Angaben zur Methodik oder zum Suchzeitraum (diese Version ist ein Update zu der Version aus 2011)

Nicht vorbehandelte Patienten

Recommended regimens (*)

A drug from column A should be combined with the drugs listed in column B (**)

A	B	Remarks
NNRTI	NRTI	

• EFV [i] • RPV [ii] • NPV [iii]	ABC/3TC [vii] or TDF/FTC TDF/FTC	• TDF/FTC co-formulated • ABC/3TC co-formulated • EFV/TDF/FTC co-formulated • RPV/TDF/FTC co-formulated • TDF/FTC co-formulated
Ritonavir-boosted PI • ATV/r [iv] • DRV/r [iv] • LPV/r [v]	ABC/3TC [vii] or TDF/FTC	• ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd
INI • RAL	TDF/FTC	RAL: 400 mg bid

[*] Only drugs currently licensed for initiation of therapy by the European EMA are taken into consideration.

[**] Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug and do not break recommended fixed dose combinations.

[i] EFV: not recommended to be initiated in pregnant women or women with no reliable and consistent contraception; continuation is possible if already started before pregnancy; not active on HIV-2 and HIV-1 group O.

[ii] RPV: only if VL < 100 000 c/mL; PPI contraindicated, H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV.

[iii] NVP: Use with extreme caution in women with CD4 > 250 and men with CD4 > 400µL and only if benefits outweigh the risk; not active on HIV-2 and HIV-1 group O

[iv] Castle study (LPV/r vs. ATV/r) has shown better tolerability of ATV/r and Artemis study (LPV/r vs. DRV/r) better efficacy and greater tolerability of DRV/r.

[v] ACTG 5142 randomised study showed lower virological efficacy of LPV/r vs. EFV while no PI mutations were seen in the LPV/r plus two nucleoside failures. However, PI mutations were seen on LPV/r + EFV.

[vii] ABC contra-indicated if HLA B*5701 positive. Even if HLA B*5701 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in patients with a high CVD risk and/or patients with a VL > than 100,000 c/mL.

Vorbehandelte Patienten

Switch strategies for virologically suppressed patients (confirmed plasma viral load < 50 c/ml)

Indication:

1. Switch for toxicity
    - Documented toxicity and/or side effects
    - Management of potential drug interactions
    - Side effects
    - Planned pregnancy
2. Switch for prevention of long-term toxicity

- Prevention of long-term toxicity (pre-emptive switch)
- Ageing and/or co-morbidity with a possible negative impact of drug(s) in current regimen, e.g. on CVS risk, metabolic parameters, renal function.

3. Switch for simplification

- Wish to simplify regimen
- Actual regimen no longer recommended

Principles:

1. A boosted PI may be switched for simplification, prevention or improvement of metabolic abnormalities or adherence facilitation to unboosted atazanavir, an NNRTI or raltegravir only if full activity of the 2 NRTIs remaining in the regimen can be guaranteed.
2. Simplification of a complex multidrug regimen in antiretroviral-experienced patients with 1) substitution of drugs difficult to administer (enfuvirtide) and/or with poor activity (NRTI in case of multiple NRTI resistance) and/ or poor tolerability and 2) addition of new well-tolerable, simpler and active agent(s).
3. Bid to qd NRTI switch for simplification, prevention of long-term toxicity.
4. Intra-class switch if drug-specific related adverse event.
5. PI/r to NNRTI switch for simplification, prevention or improvement of metabolic abnormalities, adherence facilitation. NVP has the advantage of its metabolic profile. EFV has the advantage of possible FDC of 3 drugs (Atripla).
6. Review the complete ARV history and available resistance test results.
7. Avoid switching to a drug with a low genetic barrier in the presence of a backbone compromised by the possibility of archived class resistance.

Strategies <u>not</u> recommended:

a) Intermittent therapy, sequential or prolonged treatment interruptions
b) 2-drug combination, i.e. 1 NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + 1 PI without ritonavir or 1 NRTI + RAL, or 2 NRTIs
c) Triple NRTI combinations

Other strategy:

PI/r monotherapy with bid LPV/r or qd DRV/r might represent an option in patients with intolerance to NRTI or for treatment simplification. Such a strategy only applies to patients without history of failure on prior PI-based therapy and who have had viral loads < 50 c/mL in at least the past 6 months.

Virological failure

Definition	Confirmed plasma HIV RNA > 50 copies/ml 6 months after starting therapy (initiation or modification) in patients that remain on ART
General	• Review expected potency of the regimen

		measures	• Evaluate adherence, compliance, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues • Perform resistance testing on failing therapy (usually routinely available for VL levels > 350-500 c/mL and in specialised laboratories for lower levels of viraemia) and obtain historical resistance testing for archived mutations • Tropism testing • Consider TDM • Review antiretroviral history • Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations
		Manage-ment of viro-logical fail-ure (VF)	If plasma HIV RNA > 50 and < 500-1000 copies/mL • Check for adherence • Check plasma HIV RNA 1 to 2 months later If genotype not possible, consider changing regimen based on past treatment and resistance history. If plasma HIV RNA confirmed > 500/1000 copies/mL, change regimen as soon as possible. What to change will depend on the resistance testing results: • No resistance mutations found: re-check for adherence, perform TDM • Resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug history; multidisciplinary expert discussion advised →Goal of new regimen: plasma HIV RNA < 400 c/mL after 3 months, plasma HIV RNA < 50 c/mL after 6 months
		In case of demonstrated resistance muta-tions	General recommendations: • Use at least 2 and preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes) • Any regimen should use at least 1 fully active PI/r (e.g. darunavir/r) plus 1 drug from a class not used previously e.g. fusion, integrase or CCR5 antagonist (if tropism test shows R5 virus only), or 1 NNRTI (e.g. etravirine), assessed by genotypic testing • Defer change if < 2 active drugs available, based on resistance data, except in patients with low CD4-count (< 100 cells/µL) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of plasma HIV RNA (> 1 log reduction) by recycling • If limited options, consider experimental and new drugs, favouring clinical trials (but avoid functional monotherapy) • Treatment interruption is not recommended

		• Consider continuation of 3TC or FTC in particular situations even if documented resistance mutation (M184V/I) If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug interactions, future salvage therapy
WHO, 2013 [20] Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection	Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation Fragestellung: "These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection." Methodik: • Literaturrecherche mit Suchzeitraum bis 2009 • Bewertung der gefundenen Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach „GRADE". • Weitere Dokumente zur Methodik und Bewertung der gefundenen Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.	
	Therapie-naïve Patienten	
	<u>Preferred first-line regimens:</u> TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence). If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the following options is recommended: • AZT + 3TC + EFV • AZT + 3TC + NVP • TDF + 3TC (or FTC) + NVP (strong recommendation, moderate-quality evidence). • Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence). • Special circumstances may include situations where preferred or alternative regimens may not be available or suitable because of significant toxicities, anticipated drug-drug interactions, drug procurement and supply management issues, or for other reasons: Regimens con-	

taining ABC, d4Tb and boosted PIs

Vorbehandelte Patienten

WHO definitions of clinical, immunological and virological failure for the decision to switch ART regimens

clinical failure: New or recurrent clinical event indicating severe immunodeficiency (WHO clinical stage 4 condition)a after 6 months of effective treatment

Comment: The condition must be differentiated from immune reconstitution inflammatory syndromeb occurring after initiating ART For adults, certain WHO clinical stage 3 conditions (pulmonary TB and severe bacterial infections) may also indicate treatment failurea

immunological failure: CD4 count falls to the baseline (or below) or Persistent CD4 levels below 100 cells/mm3

Comment Without concomitant or recent infection to cause a transient decline in the CD4 cell count A systematic review found that current WHO clinical and immunological criteria have low sensitivity and positive predictive value for identifying individuals with virological failure. The predicted value would be expected to be even lower with earlier ART initiation and treatment failure at higher CD4 cell counts. There is currently no proposed alternative definition of treatment failure and no validated alternative definition of immunological failure

virological failure: Plasma viral load above 1000 copies/ ml based on two consecutive viral load measurements after 3 months, with adherence support .

Comment The optimal threshold for defining virological failure and the need for switching ART regimen has not been determined. An individual must be taking ART for at least 6 months before it can be determined that a regimen has failed.

What ART regimen to switch to (second-line ART)

New recommendations

- Second-line ART for adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) + a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI).
  - The following sequence of second-line NRTI options is recommended:
  - After failure on a TDF + 3TC (or FTC)–based first-line regimen, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line regimens.
  - After failure on an AZT or d4T + 3TC–based first-line regimen, use TDF + 3TC (or FTC) as the NRTI backbone in second-line regimens.

	• Use of NRTI backbones as a fixed-dose combination is recommended as the preferred approach (strong recommendation, moderate-quality evidence). • Heat-stable fixed-dose combinations of ATV/r and LPV/r are the preferred boosted PI options for second-line ART (strong recommendation, moderate-quality evidence). **Third-line ART - New recommendations** • National programmes should develop policies for third-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence). • Third-line regimens should include new drugs with minimal risk of cross-resistance to previously used regimens, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence). • Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence).
Williams, 2012 [19] Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012	Leitlinie der British HIV Association (BHIVA) Detaillierte Darstellung der Methodik findet sich in den Appendices 1-3 (online verfügbar) Suchzeitraum (Aktualisierung der Guideline von Gazzard, 2008): 2008-2011 BHIVA has adopted the modified **GRADE** system for its guideline development.

Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')
Grade 2	A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')
Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomized controlled trials (RCTs), or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.
Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.
Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.

Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.

Therapy-naive patients

We recommend therapy-naïve patients start ART containing two NRTIs plus one of the following: PI/r, NNRTI or INI (1A).

- We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing TDF and FTC as the NRTI backbone (1A).
- We suggest ABC and 3TC is an acceptable alternative NRTI backbone in therapy-naïve patients who, before starting ART, have a baseline VL_100 000 copies/mL (2A).
- ABC must not be used in patients who are HLA-B*57:01 positive (1A).
- We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing ATV/r, or DRV/r, or EFV, or RAL as the third agent (1A).
- We suggest that for therapy-naïve patients LPV/r and FPV/r are acceptable alternative PIs, and NVP and RPV are acceptable alternative NNRTIs (2A).
- NVP must only be used according to CD4 criteria and RPV should only be used in patients with baseline VL <100 000 copies/mL.

Summary recommendations for choice of ART:

	Preferred	**Alternative**
NRTI backbone	TDF and FTC	ABC and 3TC*‡
Third agent	ATV/r DRV/r EFV RAL	LPV/r FPV/r NVP† RPV‡

*ABC is contraindicated if patient is HLA-B*57:01 positive.

†NVP is contraindicated if baseline CD4 cell count is □250/400 cells/mL in women/men.

‡Use recommended only if baseline VL is □100 000 copies/mL: RPV as a third agent; abacavir and 3TC as the NRTI backbone.

Therapy-experienced patients

Best practice for the management of patients with virological failure

	• Factors affecting adherence and drug exposure, including tolerability/toxicity issues, DDIs/food interactions, ARV potency, significant renal/liver disease and mental health/drug dependency problems are evaluated. • Resistance testing is performed while on failing therapy or within 4 weeks of discontinuation. • Past ART and resistance tests are reviewed for archived mutations. • Tropism testing is performed if MVC is being considered. • Intensification with an additional active ARV is not recommended. • Once virological failure is confirmed and a resistance result available, the regimen is changed as soon aspossible to avoid accumulation of resistance mutations. The choice of the new ART regimen will primarily depend on the results of resistance testing and the patient's preference. Additional considerations include the results of tropism and HLA-B*57 testing, DDIs/food interactions, comorbidities and future therapy options. The goal of the new combination is to re-establish a VL<50 copies/mL. **Patients with no or limited drug resistance -** Recommendations • We recommend patients experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and without emergent resistance mutations at failure switch to a PI/r-based combination ART regimen (1C). • We recommend patients experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and limited emergent resistance mutations (including two-class NRTI/NNRTI) at failure switch to a new PI/r-based regimen with the addition of at least one, preferably two, active drugs (1C). • We recommend patients experiencing virological failure on first-line PI/r plus two- NRTI-based regimens, with major protease mutations, switch to a new active PI/r with the addition of at least one, preferably two, active agents of which one has a novel mechanism of action (1C). • We recommend against switching a PI/r to RAL or NNRTI as the third agent in patients with historical or existing RT mutations associated with NRTI resistance or past virological failure on NRTIs (1B).
Thompson, 2012 [18] Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012	Empfehlungen der International Antiviral Society–USA Panel Suchzeitraum: 2010-2012 (als Update zu der Empfehlung aus 2010) Strength of recommendation A – Strong support for the recommendation

Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel

B	Moderate support for the recommendation
C	limited support for the recommendation

Quality of evidence

Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature
Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature
IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings
III	Recommendation based on the panel´s analysis of the accumulated available evidence

Treatment-naive patients

Initial therapy continues to be based on a combination of 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a potent third agent, generally a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r), an integrase strand transfer inhibitor (InSTI), or, rarely, an agent that blocks the CC chemokine receptor 5 (CCR5).

Recommended and Alternative Initial Antiretroviral Regimens, Including Strength of Recommendations and Quality of Evidence[a]

	Recommended Regimens	**Alternative Regimens[b]**	**Comments**
NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (AIa) Efavirenz plus abacavir/lamivudine[c,d] (AIa) in HLA-B*5701–negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100.000 copies/mL	Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (BIa) Rilpivirine/tenofovir/ emtricitabine (or rilpivirine plus abacavir/ lamivudine) (BIa)	Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/µL in women and >400/µL in men.
PI/r plus NRTIs[c]	Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine	Darunavir/r plus abacavir/lamivudine	Other alternative PIs include

	(AIa) Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (AIa) Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (AIa) in patients with plasma HIV-1 RNA _100 000 copies/mL	(BIII) Lopinavir/rd plus tenofovir/emtricitabine (BIa) (or abacavir/ lamivudine) (BIa)	fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.
INI plus NRTIs[c]	Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (AIa)	Raltegravir plus abacavir/lamivudine (BIIa) Elvitegravir/cobicistat/ tenofovir/emtricitabinee(BIb)	Raltegravir is given twice daily; experience with elvitegravir/cobicistat/tenofovir/ emtricitabine is limited to 48-week data.

[a] Ratings of the strength of the recommendations and quality of evidence are described in the eBox. Fixed-dose combinations are recommended when available and appropriate.

Current fixed-dose combinations available are efavirenz/tenofovir/ emtricitabine; tenofovir/emtricitabine; abacavir/lamivudine; rilpivirine/ tenofovir/emtricitabine; lopinavir/ritonavir; zidovudine/lamivudine; and, if approved, elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine.

[b]Zidovudine/lamivudine is an alternative NRTI component of NNRTI-, PI/r-, and raltegravir-based regimens, but the toxicity profile of zidovudine reduces its utility.

[c]HLA-B*5701 screening is recommended before abacavir administration to reduce the risk of hypersensitivity reaction.

[d]Avoiding the use of abacavir or lopinavir/ritonavir might be considered for patients with or at high risk of cardiovascular disease

[e]New Drug Application for this combined formulation has been filed with regulatory authorities. Approval decisions pending.

Treatment-experienced patients

New regimens for ART-experienced patients should include the most active drugs available based on genotypic analysis, treatment and adverse effect history, and availability of additional classes of drugs.

Initial Regimen	

	Initial NNRTI-Based Regimens	Delaying a treatment change allows the accumulation of additional NNRTI resistance mutations that may limit future treatment options with etravirine and rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs. If choice is limited by resistance, HLA-B*5701 positivity, or adverse reactions, use of agents from other classes such as InIs and CCR5 inhibitors are options.
	Initial PI/r-Based Regimens	The difference between initial virologic failure of an NNRTI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI resistance mutations is likely in the former; protease mutations are rarely observed at the time of treatment failure with recommended initial PI/r regimens. If the NRTI backbone is compromised, NNRTIs, raltegravir, or elvitegravir should be used with caution. Darunavir/r is associated with a lower incidence of virologic failure than lopinavir/ r in treatment-experienced patients. There are no trials directly comparing darunavir/r and atazanavir/r in treatment-experienced patients
	Initial Raltegravir-Based Regimens.	There are several available treatment options with 3 fully active drugs from classes not used in an initial raltegravir-based regimen. Standard genotypic tests do not include the integrase region, and there are cost and access issues for integrase resistance assays. Raltegravir and elvitegravir are almost completely crossresistant. With high-level raltegravir resistance, there is no clinical benefit from continuing raltegravir. Prompt discontinuation of these drugs in a failing regimen increases the potential utility of the investigational drug dolutegravir (see below).

Switching for Toxicity or Improved Tolerability and Adherence

Switching regimens to reduce toxicity, improve adherence and tolerability, and avoid drug interactions in virologically suppressed patients can be done by switching 1 or more agents in the regimen. Switches of single agents for acute or chronic toxicity are possible in patients with virologic suppression, as long as regimen potency is maintained.

HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2013 [5] Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-	These Guidelines were developed by the Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (a Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council = OARAC). Suchzeitraum: bis Feb/2013 (Update einer älteren Version; Die Aktualisierung der Leitlinie ist ein kontinuierlicher Prozess) Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate;

1-infected adults and adolescents	C = Optional Quality of Evidence for Recommendation I = One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes III: Expert opinion
	Treatment-naive patients The Panel recommends the following as preferred regimens for antiretroviral (ARV)-naive patients: • efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) (AI) • ritonavir-boosted atazanavir + tenofovir/emtricitabine (ATV/r + TDF/FTC) (AI) • ritonavir-boosted darunavir + tenofovir/emtricitabine (DRV/r + TDF/FTC) (AI) • raltegravir + tenofovir/emtricitabine (RAL + TDF/FTC) (AI) Selection of a regimen should be individualized on the basis of virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance testing results, and comorbid conditions. Alternative Regimens (Regimens that are effective and tolerable but have potential disadvantages compared with preferred regimens. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.) NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order) • EFV + ABC/3TC[a] (BI) • RPV/TDF/FTC[a] (BI) • RPV + ABC/3TC[a,b] (BIII) PI-Based Regimens (in alphabetical order) • ATV/r + ABC/3TC[a] (BI) • DRV/r + ABC/3TC[a] (BIII) • FPV/r (once or twice daily) + ABC/3TC[a] or TDF/FTC[a] (BI) • LPV/r (once or twice daily) + ABC/3TC[a] or TDF/FTC[a] (BI) INI-Based Regimen

	• EVG/COBI/TDF/FTC[a, c] (BI) • RAL + ABC/3TC[a] (BIII) ---------- [a] 3TC may substitute for FTC or vice versa. [b] RPV is **not recommended** in patients with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL. [c] EVG/COBI/TDF/FTC should not be started in patients with an estimated CrCl <70 ml/min, and should be changed to an alternative regimen if the patient's CrCl falls below 50 mL/min • COBI is a potent CYP 3A inhibitor. It can increase the concentration of other drugs metabolized by this pathway. Refer to Tables 15d and 16c for drug interaction information for concomitantly administered drugs. • EVG/COBI/TDF/FTC should not be used with other ARV drugs or with nephrotoxic drugs.
	Treatment-experienced patients **Virologic and Immunologic Failure -** Panel's Recommendations: • Assessing and managing an antiretroviral (ARV)-experienced patient experiencing failure of antiretroviral therapy (ART) is complex. Expert advice is critical and should be sought. • Evaluation of virologic failure should include an assessment of the severity of the patient's HIV disease, ART history, use of concomitant medications with consideration of adverse drug interactions with ARV agents, HIV RNA and CD4 T-cell count trends over time, and prior drug-resistance testing results. • Drug-resistance testing should be obtained while the patient is taking the failing ARV regimen or within 4 weeks of treatment discontinuation (AII). • The goal of treatment for ARV-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to reestablish virologic suppression (e.g., HIV RNA <48 copies/mL) (AI). • To design a new regimen, the patient's treatment history and past and current resistance test results should be used to identify at least two (preferably three) fully active agents to combine with an optimized background ARV regimen (AI). A fully active agent is one that is likely to have ARV activity on the basis of the patient's treatment history, drug-resistance testing, and/or a novel mechanism of action. • In general, adding a single, fully active ARV in a new regimen is not recommended because of the risk of rapid development of resistance (BII). • In patients with a high likelihood of clinical progression (e.g., CD4 count <100 cells/mm3) and limited drug options, adding a single drug may reduce the risk of immediate clinical progression, because even transient

	decreases in HIV RNA and/or transient increases in CD4 cell counts have been associated with clinical benefits (CI). • For some highly ART-experienced patients, maximal virologic suppression is not possible. In this case, ART should be continued (AI) with regimens designed to minimize toxicity, preserve CD4 cell counts, and avoid clinical progression. • Discontinuing or briefly interrupting therapy in a patient with viremia may lead to a rapid increase in HIV RNA and a decrease in CD4 cell count and increases the risk of clinical progression. Therefore, this strategy is not recommended (AI). • In the setting of virologic suppression, there is no consensus on how to define or treat immunologic failure. **Changing ART -** Management of Virologic Failure • Once virologic failure is confirmed, generally the regimen should be changed as soon as possible to avoid progressive accumulation of resistance mutations. • Ideally, a new ARV regimen should contain at least two, and preferably three, fully active drugs on the basis of drug treatment history, resistance testing, or new mechanistic class (AI). • Some ARV drugs (e.g., NRTIs) may contribute partial ARV activity to a regimen, despite drug resistance, while others (e.g., T-20, NNRTIs, RAL) likely do not provide partial activity. • Because of the potential for drug-class cross resistance that reduces drug activity, using a "new" drug that a patient has not yet taken may not mean that the drug is fully active. • In addition, archived drug-resistance mutations may not be detected by standard drug-resistance tests, emphasizing the importance of considering treatment history and prior drug-resistance tests. Drug potency and viral susceptibility are more important than the number of drugs prescribed.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Beschluss und tragende Gründe 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 – Rilpivirin, 05.07.2012 [7,8]	Beschluss zu Rilpirivin: Zugelassenenes Anwendungsgebiet: Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 19.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees	2072
2	"HIV-1":ti,ab,kw	2809
3	"human immunodeficiency virus type 1":ti,ab,kw	476
4	"human immunodeficiency virus 1":ti,ab,kw	152
5	#1 or #2 or #3 or #4	2896
6	#5 from from 2012 to 2013	123
7	#5 from 2007 to 2012	1643

#6 All Results (123)

Cochrane Reviews (6) Other Reviews (2) Trials (112) Methods Studies (0) Technology Assessments (0) Economic Evaluations (3) Cochrane Groups (0)

→ importiert: 03 Cochrane Reviews, 00 Other Reviews, 0 Technology Assessments

#7 All Results (1643)

Cochrane Reviews (47) Other Reviews (51) Clinical Trials (1429) Methods Studies (3) Technology Assessments (11) Economic Evaluations (102) Cochrane Groups (0)]

→ importiert: 39 Cochrane Reviews, 37 Other Reviews, 9 Technology Assessments

SR/ HTA in MEDLINE (PubMed) am 22.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	61402
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	50727
3	"Drug Therapy"[Mesh]	997208
4	(#1) AND #3	12684
5	“human immunodeficiency virus type 1”[Title/Abstract]	17256
6	HIV-I[Title/Abstract]	484
7	(“Immunodeficiency virus type 1”[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]	17265
8	“human immunodeficiency virus 1”[Title/Abstract]	2613
9	(((#5) OR #6) OR #7) OR #8	20195
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	33512
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]	2061
12	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	3648321
13	(#11) AND #12	1818
14	(#10) OR #13	34767

15	(#14) AND #9	1372
16	((#2 OR #4)) AND #14	27388
17	(#15) OR #16	27597
18	(#17) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))	678
19	(#17) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))	374
20	(#18) OR #19	785
22	(#20) AND "2008/07/01"[PDAT] : "2012/11/30"[PDAT]	349

Leitlinien in PubMed am 22.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	61402
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	50727
3	"Drug Therapy"[Mesh]	997208
4	(#1) AND #3	12684
5	“human immunodeficiency virus type 1”[Title/Abstract]	17256
6	HIV-I[Title/Abstract]	484
7	(“Immunodeficiency virus type 1”[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]	17265
8	“human immunodeficiency virus 1”[Title/Abstract]	2613
9	(((#5) OR #6) OR #7) OR #8	20195
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	33512
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]	2061
12	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	3648321
13	(#11) AND #12	1818
14	(#10) OR #13	34767
15	(#14) AND #9	1372

16	((#2 OR #4)) AND #14	27388
17	(#15) OR #16	27597
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	133
19	(#17) AND guideline*[Title]	302
20	(#18) OR #19	362
21	(#20) AND "2008/07/01"[PDAT] : "2013/07/22"[PDAT]	157

Literatur:

Reference List

1. **Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA**. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. AIDS 2009; 23 (3): 279-91.

2. **Chowers M, Gottesman BS, Leibovici L, Schapiro JM, Paul M**. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29 (7): 779-86.

3. **Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG, Malena M, Bosco O**. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (6):

4. **Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Oesterreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG)**. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Stand: 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001k_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektionen_2012-10.pdf, Zugriff am 20.12.2012.

5. **Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OAR)**. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Bethesda (MD): Department of Health and Human Services (DHHS); 2013 www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf, Zugriff am 22.07.2013.

6. **European AIDS Clinical Society (EACS)**. European AIDS Clinical Society Guideline, Vers. 6.1, 2nd Edition. Paris (FR): European AIDS Clinical Society 2012; http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf, Zugriff am 05.08.2013.

7. **Gemeisamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 -** Rilpivirin , vom 5. Juli 2012. Berlin (Ger): G-BA http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf, Zugriff am 22.07.2013.

8. **Gemeisamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil, vom 5. Juli 2012. Berlin (Ger): G-BA http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf, Zugriff am 22.07.2013.

9. **Hill A, Sawyer W**. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease

inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. HIV Medicine 2009; 10 (9): 527-35.

10. **Humphreys EH, Chang LW, Harris J**. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2010; (6):

11. **Mbuagbaw LCE, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N**. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Stand: Februar 2009. Cochrane Database of Systematic Review 2010; (12): CD004246.

12. **Pichenot M, Deuffic BS, Cuzin L, Yazdanpanah Y**. Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012; (3): 148-55.

13. **Shey MS, Kongnyuy EJ, Alobwede SM, Wiysonge CS**. Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS. Cochrane Database Syst Rev 2013; 3 CD005481.

14. **Shey M, Kongnyuy EJ, Shang J, Wiysonge CS**. A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2009; (3):

15. **Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N**. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2010; (8): CD008651.

16. **Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N**. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2010; (10):

17. **Talbot M**. HIV infection. Clin Evid (Online) 2008; 2008

18. **Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, Eron JJ, Gunthard HF, Hammer SM, Reiss P, Richman DD, Rizzardini G, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA**. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. JAMA 2012; 308 (4): 387-402.

19. **Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, Cwynarski K, Edwards S, Fidler S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Gilleece Y, Horne R, Johnson M, Khoo S, Leen C, Marshall N, Nelson M, Orkin C, Paton N, Phillips A, Post F, Pozniak A, Sabin C, Trevelion R, Ustianowski A, Walsh J, Waters L, Wilkins E, Winston A, Youle M**. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. HIV Med 2012; 13 Suppl 2 1-85.

20. **World Health Organization (WHO)**. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization (WHO); 2013