

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V -
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin**

Vom 19. März 2015

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist der 1. Oktober 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 12. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2015 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/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des

Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 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/Abacavir/Lamivudin (Triumeq®) gemäß Fachinformation:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq®) ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen.

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

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

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

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

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

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

und

e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

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, Indinavir², Lopinavir, Ritonavir ("Boosterung"), Saquinavir², Tipranavir

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

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin^{2,4}

Andere antivirale Mittel: Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir (Integraseinhibitor, INI), Enfuvirtid⁵ (Entry-Inhibitor), Maraviroc^{2,6} (Entry-Inhibitor)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat² (pharmakokinetischer Verstärker)

² Nur zugelassen zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener

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

⁴ Nur zugelassen bei erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

⁵ Zugelassen für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahre mit Therapieversagen oder Unverträglichkeit der bisherigen antiretroviralen Therapie.

⁶ Zugelassen für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden.

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

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

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

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

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dolutegravir vom 7. August 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Cobicistat vom 18. September 2014.

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

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

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

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen

zweckmäßige Therapiealternativen. Für vorbehandelte Patienten, welche im Rahmen der ärztlichen Behandlung bzw. Therapieentscheidung als solche eingestuft werden, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, wird Raltegravir als Integrase-Inhibitor der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

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/Abacavir/Lamivudin 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.

Die Anwendung dieser fixen Wirkstoffkombination begrenzende Faktoren sind ein Körpergewicht unter 40 kg, das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels sowie die Erfordernis einer Dosisanpassung. Gemäß Fachinformation darf die hier zu bewertende Wirkstoffkombination als fixe Kombination nicht für Patienten verschrieben werden, die eine Dosisanpassung benötigen. In bestimmten Therapiesituation, wie z.B. bei bestehenden Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren (INI), eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion oder einer gleichzeitigen Anwendung von weiteren, die Pharmakokinetik der Kombinationspartner induzierenden oder inhibierenden Arzneimitteln, ist eine Dosisadaption erforderlich. Auf Basis einer fixen Dosiskombination ist die Mögliche einer an die patientenindividuelle Behandlungssituation angepasste Dosisoptimierung nicht gegeben. Somit kommt die Anwendung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin als fixe Dosiskombination für diese Patienten nicht in Betracht.

Im Dossier differenziert der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation in therapienaive und vorbehandelte Patienten, wobei er für die erstgenannte Teilpopulation eine altersgemäße Unterscheidung in Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren vornimmt. Demgegenüber verzichtet er auf eine Aufteilung der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten in Altersgruppen, konkretisiert jedoch für die Subpopulation der vorbehandelten Erwachsenen ohne Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren Raltegravir als zweckmäßige Vergleichstherapie in Verbindung mit einer patientenindividuell ausgewählten, effektiven antiretroviralen Hintergrundtherapie.

Einer separaten Darstellung sowie Bewertung der Studienergebnisse zu Resistenzentwicklungen gegenüber Integrase-Inhibitoren 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 sowie SAILING eingereicht, die auch der Nutzenbewertung der Einzelsubstanz Dolutegravir zugrunde gelegen haben (Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Dolutegravir vom 7. August 2014).

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin wie folgt bewertet:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen 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 der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie SINGLE erfolgt. Zudem weist die Studie aufgrund eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene 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/Abacavir/Lamivudin für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine deutliche Verbesserung des therapie relevanten 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 therapie relevanten Nutzens beziehungsweise eine klinisch bedeutsame Abschwächung nicht schwerwiegender sowie schwerer Nebenwirkungen erzielt wird.

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens für terapienaive Erwachsene wurde im Dossier die Ergebnisse zweier direkt vergleichender, randomisierter und kontrollierter Studien (RCTs) vorgelegt: die Studien SPRING-1 und SINGLE.

Die Studie SPRING-1 ist eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase IIb-Dosisfindungsstudie mit vierarmigem Paralleldesign, bei der eine partielle Verblindung vorgenommen wurde. Es waren lediglich die drei zu untersuchenden Dolutegravir-Dosierungen von 10mg, 25mg und 50mg als tägliche Einmalgabe doppelt verblindet, während die Zuteilung zu den Prüfarmen bzw. dem Kontrollarm mit einer Einzeldosis von 600mg Efavirenz täglich offen erfolgte. Eingeschlossen wurden 103 antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von mindestens 1000 Kopien/ml. Diese erhielten Dolutegravir bzw. Efavirenz jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie, bestehend aus Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin. In jedem Studienarm erhielten etwa 70% der Patienten die Kombination Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin, die übrigen Patienten dementsprechend Abacavir/Lamivudin. Die Einnahme weiterer antiretroviraler Arzneimittel war nicht erlaubt. Ebenso bestanden Restriktionen hinsichtlich der sonstigen Begleitmedikation. An eine

Screeningphase von bis zu 35 Tagen schloss sich die randomisierte 96-wöchige Behandlungsphase an, gefolgt von einem Follow-up über 4 Wochen. Patienten aus den Dolutegravir-Armen der Studie konnten nach Abschluss der Behandlungsphase in eine noch laufende open-label Behandlung mit 50 mg Dolutegravir täglich wechseln. Für die Patienten des Kontrollarmes bestand diese Möglichkeit nicht. Als primärer Endpunkt wurde das virologische Ansprechen zu Woche 16 untersucht. Es erfolgten weitere Datenschnitte in den Wochen 48 und 96, zu denen unter anderem die für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkte AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96, Veränderung der CD4-Zellzahl, Mortalität sowie das Auftreten von Nebenwirkungen erhoben wurden. Aufgrund des offenen Designs liegt für einige Endpunkte (Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Hautausschlag (PT), Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)) ein hohes Verzerrungspotenzial vor, auf Studienebene ist dieses jedoch als niedrig einzustufen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist vor dem Hintergrund der Strukturgleichheit der Behandlungsarme nur eine Teilpopulation der Studie SPRING-1 von insgesamt 33 Patienten relevant (DTG/ABC/3TC mit einer Dolutegravir-Dosis von 50 mg: N= 17, EFV plus ABC/3TC: N = 16). Zu dieser Patientengruppe sind vom pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen im Dossier vorgelegt worden. Seine Analysen stellen die Teilpopulation des Dolutegravir-Arms der gesamten Population des Vergleichs-Arms gegenüber, so dass nicht mehr von einer Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme ausgegangen werden kann. Daher werden die Ergebnisse dieser Studie sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Subgruppenanalyse nicht in die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin einbezogen. Aufgrund des zahlenmäßigen Verhältnisses der relevanten Teilpopulationen der Studien SPRING-1 und SINGLE (33 Patienten versus 844 Patienten) steht die Nicht-Berücksichtigung der Studie SPRING-1 einer Feststellung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht entgegen. Seitens des IQWiG wurde endpunktspezifisch der potenzielle Einfluss der fehlenden Daten aus der Studie SPRING-1 geprüft, um den möglichen Einfluss der fehlenden relevanten Teilpopulation der Studie SPRING-1 auf das Gesamtergebnis der vorliegenden Dossierbewertung abschätzen zu können. Dies findet bei der vorliegenden Bewertung entsprechend Berücksichtigung.

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 50 mg Dolutegravir in Kombination mit Abacavir/Lamivudin oder 600 mg Efavirenz kombiniert mit Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin. Somit sind die Sockeltherapien in den Studienarmen nicht deckungsgleich. Da jedoch beide Kombinationen Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, findet diese Studie bei der Bewertung des Zusatznutzens dennoch Berücksichtigung. Dies gilt auch vor dem Hintergrund, dass mit der Fixkombination Efavirenz/Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin ein Arzneimittel als Studienmedikation eingesetzt wurde, welches in Deutschland zur Behandlung therapienaiver, HIV-infizierter Erwachsener nicht zugelassen ist. Relativiert wird dieser Umstand jedoch durch die Tatsache, dass alle Monopräparate eine adäquate Zulassung für diese Patientengruppe innehaben.

Wie in der Studie SPRING-1 waren auch hier eine zusätzliche antiretrovirale Therapie sowie einige weitere Arzneimittel nicht erlaubt. Die Studiendauer umfasste neben einer bis zu 28 Tagen dauernden Screeningphase eine Behandlungsphase über 96 Wochen mit einer daran anschließenden open-label-Phase bis 144 Wochen. Die Auswertung der Studiendaten erfolgte nach 48 und nach 96 Wochen. Dabei wurden als primärer Endpunkt das virologische

Ansprechen zu Woche 48 sowie weitere sekundäre Endpunkte erhoben, von denen analog zur Studie SPRING-1 die AIDS definierenden Ereignisse (CDC Klasse C), das virologische Ansprechen zu Woche 96, die Veränderung der CD4-Zellzahl, die HIV-Symptomatik sowie die Mortalität und Nebenwirkungen als relevante Ergebnisse in die Nutzenbewertung einfließen. Als für die Nutzenbewertung relevantere Ergebnisse werden die zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ermittelten Daten für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.

Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierenden Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant.

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

Gemäß der CDC-Definition⁷ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normal-

⁷ 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).

werte 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.⁸

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 Therapieerfolgs sein.

Für den hier zu betrachtenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen für die wenigen aufgetretenen Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und der Vergleichsgruppe.

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Missing, Switch or Discontinuation = Failure- Algorithmus (MSDF). Infolge dessen wurden auch solche Patienten als Nonresponder definiert, die aus anderen Gründen als dem virologischen Versagen das Response-Kriterium⁹ nicht erfüllen.¹⁰

Für den Endpunkt virologisches Ansprechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (RR = 1,10 [1,02; 1,20]; ARR = -7,2 %). Die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin nähert sich dem des Komparators an. Vor dem Hintergrund der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Operationalisierung des Responder-Kriteriums (Tab. 4-23 im Dossier zu Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) 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 den Sensitivitätswert der vom IQWiG durchgeführten Analyse zu den virologischen Non-Respondern zum gleichen Erhebungszeitpunkt, so zeigt sich kein signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen (RR = 1,01 [0,67; 1,52]).

Für die CD4-Zellzahl ergab sich ein statistisch signifikanter Anstieg zugunsten von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. In diesem konkreten Fall bleibt unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt

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/Abacavir/Lamivudin eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Dies führt auch unter Abwägung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zu den virologischen Non-Respondern, die für therapienaive Patienten Hinweise auf eine möglich-

⁸ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

⁹ Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml beim letzten Studienbesuch.

¹⁰ Zum Beispiel Patienten, bei denen zu einem bestimmten Zeitfenster keine Daten zur Viruslast vorliegen.

erweise bestehende Restunsicherheit geben, in der Gesamtschau nicht zu einer Abstufung des Ausmaßes des zu bewertenden Zusatznutzens.

HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM])

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/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Auswertung der visuellen Analog-Skala (VAS) des standardisierten Indexinstruments European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ist für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Lebensqualität

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. Die Ergebnisse der visuellen Analog-Skala (VAS) werden im Rahmen der Nutzenbewertung zur Beurteilung des Gesundheitszustandes in der Bewertungskategorie „Morbidity“ herangezogen. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 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 verwendeten 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/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, zeigen sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen Hinweise für einen geringeren Schaden von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 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) wird der Einfluss der fehlenden Ergebnisse der Studie SPRING-1 aufgrund vorliegender

Heterogenität mit entgegen gerichteten Effekte der Studien SINGLE und SPRING-1 für die relevante Teilpopulation als bedeutsam eingeschätzt. Da im Dossier keine Informationen zu den Ergebnissen in den Subgruppen für diese relevante Teilpopulation der Studie SPRING-1, insbesondere zur Anzahl der insgesamt im Vergleichsarm beobachteten drei schweren unerwünschten Ereignisse bei der weiteren relevanten Teilpopulation, also den 16 Patienten, die Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin erhielten, vorliegen, ist eine Quantifizierung des Einflusses der fehlenden Ergebnisse nicht möglich. Somit ist ein größerer/ geringerer Schaden von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 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/Abacavir/Lamivudin bei den AIDS-definierenden Ereignissen, der HIV-Symptomatik sowie des Gesundheitszustandes unterbleibt der Nachweis einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Hinblick auf eine langfristigen Freiheit schwerwiegender Symptome. Dies gilt auch insbesondere hinsichtlich der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, bewertet der G-BA die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Hautausschlag (PT) sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für männliche Patienten unter Berücksichtigung der getroffenen Feststellungen zum virologischen Ansprechen und der weiteren Daten zur Gesamtmortalität, Morbidität und Lebensqualität als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin), bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten 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, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für den Vergleich von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin vor.

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

Für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Kombinationsbehandlung aus Raltegravir 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, nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der SAILING-Studie vor.

In dieser multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie wurden insgesamt 724 antiretroviral vorbehandelte erwachsene HIV-1 positive Patienten, ohne vorhergehende Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor und mit einer Ausgangsviruslast von > 400 Kopien/ml sowie mit Resistenzen gegen mindestens 2 verschiedene ART-Wirkstoffklassen, mit Dolutegravir (N = 360) oder Raltegravir (N = 364) behandelt, jeweils zusätzlich zu einer individuellen Hintergrundtherapie. Die Hintergrundtherapie bestand aus mindestens einem und höchstens zwei antiretroviralen Wirkstoffen und wurde unter Berücksichtigung vorliegender Resistenzen vor der Randomisierung für jeden Patienten festgelegt. Im Studienverlauf war ein einmaliger Austausch eines Wirkstoffes der Hintergrundtherapie innerhalb der betreffenden Wirkstoffklasse erlaubt.

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)¹¹ sowie des Ausmaßes bereits ausgeschöpfter Therapieoptionen und des weit fortgeschrittenen Krankheitsgrades kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Studienpopulation in erster Linie um diejenigen vorbehandelten Patienten handelt, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt.

¹¹ European Medicines Agency. Tivicay: European public assessment report [online]. 21.11.2013 [Zugriff: 3.03.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002753/WC500160683.pdf

Da sich die vorliegende Bewertung ausschließlich auf die Behandlung mit der Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin bezieht, entsprechend der vorliegenden Zulassung für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, ist zu berücksichtigen, dass im Dolutegravir-Arm der SAILING-Studie hinsichtlich der verschiedenen individuellen Hintergrundtherapien nur sehr wenige Patienten mit der Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin behandelt wurden (laut Studienbericht 7 von insgesamt 360 Patienten im Dolutegravir-Arm). Demgegenüber wurden im Vergleichsarm alle Patienten (N = 364) entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt (Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Hintergrundtherapie). Bei einem Vergleich mit den wenigen Patienten des Dolutegravir-Arms gegenüber der gesamten Population des Vergleichsarms könnte nicht mehr von einer Strukturgleichheit der Behandlungsarme ausgegangen werden. Ein Vergleich gegenüber einer entsprechend eingeschränkten Population im Vergleichsarm, d.h. nur diejenige Patienten, die Raltegravir in Kombination mit Abacavir und Lamivudin erhalten haben, wäre nicht sachgerecht, da dies nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspräche, die eine individuelle Hintergrundtherapie vorsieht.

Aus diesen Gründen ist die SAILING-Studie für die Bewertung der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin nicht geeignet. Für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, liegen somit keine Nachweise für einen Zusatznutzen von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Auch der pharmazeutische Unternehmer bewertet seine im Dossier vorgelegte Analyse der SAILING-Studie, die im Dolutegravir-Arm nur die Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin berücksichtigt (5 Patienten vs. 361 Patienten im Vergleichsarm), als nicht interpretierbar. Allerdings geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass von den Gesamtergebnissen der SAILING-Studie, im Sinne einer Übertragbarkeit, auf einen Zusatznutzen für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin geschlossen werden kann und beansprucht diesbezüglich einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dem legt der pharmazeutische Unternehmer zugrunde, dass die Einzelsubstanz Dolutegravir den entscheidenden Wirkstoff der Kombination darstellt und für das Dolutegravir-basierte Regime gegenüber dem Raltegravir-basierten Regime eine Überlegenheit gezeigt werden konnte, unabhängig von der in beiden Regimen vergleichbaren individualisierten optimalen Hintergrundtherapie.

Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden. Die SAILING-Studie ist für die Bewertung der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, wie oben dargelegt, nicht geeignet. Gemäß der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels bezieht sich der vorliegende Beschluss über die Nutzenbewertung ausschließlich auf die Bewertung der Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin und somit auf eine bestimmte Hintergrundtherapie – Abacavir plus Lamivudin. In der SAILING-Studie wurden dagegen insgesamt 72 verschiedene Hintergrundtherapien angewandt. Für die Aussage, dass von den Gesamtergebnissen der SAILING-Studie auf einen Zusatznutzen für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin im Sinne einer Übertragbarkeit geschlossen werden kann, liegen keine wissenschaftlichen Belege vor.

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

Für antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer individuellen antiretroviralen 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, liegen für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt, keine Daten für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vor.

e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Für antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer individuellen antiretroviralen 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, liegen für antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren keine Daten für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vor.

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

Für die Behandlung mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin kommen prinzipiell alle antiretroviral behandelten und die bisher nicht antiretroviral behandelten HIV-infizierten Personen ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht über 40 kg in Frage, bei denen eine antiretrovirale Therapie indiziert ist und bekannt ist, dass sie keine Träger des HLA-B*5701-Allels sind und keine weiteren Ausschlussgründe¹² gegen eine Behandlung mit einem der drei Wirkstoffe vorliegen.

Die Angaben zur Anzahl der HIV-infizierten Personen basieren auf den Informationen des RKI¹³. Demnach lebten Ende 2013 ca. 80 000 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

¹² Die möglichen Ausschlussgründe sind patientenindividuell verschieden. Aufgrund einer daraus resultierenden mangelnden Abgrenzbarkeit werden neben der HLA-B*5701-Prävalenz keine weiteren Parameter bei der Ermittlung der Patientenzahlen berücksichtigt.

¹³ Epidemiologisches Bulletin 3. November 2014 / Nr. 44, Robert Koch Institut

werden Jugendliche ab 12 Jahren¹⁴ bei der Ermittlung bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen nicht gesondert aufgeführt. Von den laut RKI Ende 2013 ca. 80 000 in Deutschland lebenden, HIV-infizierten Personen waren ca. 65 600 Personen (82 %) bereits diagnostiziert.

Die Anzahl antiretroviral therapierter Patienten für das Jahr 2013 belief sich nach den Angaben des RKI auf 54 000, dies entsprach 82% der 2013 diagnostizierten HIV-Infizierten.

Aus der Differenz der Gesamtzahl der diagnostizierten und der bereits antiretroviral therapierten Personen resultiert, dass 2013 ca. 11 600 Personen bereits diagnostiziert und noch nicht antiretroviral therapiert (therapienaiv) waren.

Unter der Annahme, dass die für das Jahr 2013 beobachteten jährlichen 3 200 Neuinfektionen und 550 Todesfälle als Schätzung für die entsprechenden Neuinfektionen und Todesfälle für das Jahr 2014 geeignet sind, ist für das Jahr 2015¹⁵ mit ca. 82 700 HIV Infizierten zu rechnen, wobei bei einem Diagnoseanteil von 82 % von ca. 67 800 diagnostizierten HIV Infizierten ausgegangen wird.

Werden wie 2013 82 % der diagnostizierten Patienten, also 55 600, therapiert, verbleiben ca. 12 200 therapienaive Patienten. Aufgrund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes¹⁶ sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.

Somit resultieren für die GKV-Zielpopulation zunächst ca. 10 600 therapienaive sowie ca. 48 100 antiretroviral vorbehandelte Patienten. Berücksichtigt man darüber hinaus die HLA-B*5701-Prävalenz für Deutschland, welche in einer epidemiologischen Studie¹⁷ mit 7,2% angegeben wird, so ergeben sich schlussendlich ca. 9 800 therapienaive sowie ca. 44 600 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 Triumeq® (Wirkstoffkombination: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002754/WC500175596.pdf

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

Vor Behandlungsbeginn ist für jeden Patienten im Hinblick auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels der Trägerstatus festzustellen und zu dokumentieren. Patienten, die Träger dieses Allels sind, weisen ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) gegen Abacavir auf. Daher sollten Abacavir-haltige Arzneimittel bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Dies gilt ebenso für Patienten mit negativem HLA-B*5701-Status, die bei der früheren Anwendung

¹⁴ 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.

¹⁵ Betrachtet wird der Jahresanfang.

¹⁶ GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=249D>

¹⁷ Orkin et al., An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 May;20(5):307-14.

eines Abacavir-haltigen Regimes eine vermutete Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt hatten.

Vor dem Hintergrund, dass das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion zu einer lebensbedrohlichen Situation führen kann, unterliegt das Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung.

Die applizierenden Ärzte haben die entsprechend des European Public Assessment Report (EPAR) (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002754/WC500175597.pdf, S. 111ff.) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Da sowohl für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene als auch für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren aufgrund der fixen Dosiskombination von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin die Sockeltherapie auf Abacavir und Lamivudin festgelegt ist, unterscheidet sie sich regelhaft von den verschiedenen, bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommenden Sockeltherapien. Daher werden die infrage kommenden Sockeltherapien bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls dargestellt.

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 Leitlinie¹⁸ die folgenden Alternativen („Backbone“ mit jeweils einem der genannten Kombinationspartner) empfohlen:

Kombinationen von Nukleosid-/Nukleotidanaloga als „Backbone“:

Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin oder Lamivudin und Tenofoviridisoproxil oder Zidovudin und Lamivudin.

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 ein Integrase-Inhibitor (Dolutegravir oder Raltegravir oder Elvitegravir).

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.

¹⁸ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Version 1.0 vom 13.5.2014).

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. Dezember 2012 eingegangen am 19. Dezember 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 18. Februar 2013 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 26. Juni 2014 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 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 12. September 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist der 1. Oktober 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. September 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/Abacavir/Lamivudin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 19. Dezember 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2015 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 10. März 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2014	Überprüfung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Februar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Februar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. März 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken