



## 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 (neues Anwendungsgebiet: HIV-Behandlung ab 6 Jahren)

Vom 21. September 2017

#### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten .....	9
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## **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**

Am 23. Februar 2017 hat Dolutegravir die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. März 2017, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dolutegravir mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 vorgetragene Stellungnahmen und sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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<sup>1</sup> 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

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay®) gemäß Fachinformation

Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### a) nicht antiretroviral vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von $\geq 6$ Jahren bis $< 12$ Jahren

Antiretrovirale Therapie aus 2 nukleosidalen reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI) (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem nicht nukleosidalen reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI) (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir)

#### b) antiretroviral vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von $\geq 6$ Jahren bis $< 12$ Jahren

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.

#### 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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Abacavir, Atazanavir, Darunavir, Didanosin, Emtricitabin, Efavirenz, Enfuvirtid, Etravirin, Fosamprenavir, Lamivudin, Lopinavir, Nevirapin, Raltegravir, Ritonavir, Stavudin, Tenofoviridisoproxil und Zidovudin zugelassen. Zum Teil sind diese als Einzelwirkstoffe aufgelisteten Substanzen nur in Kombination mit anderen antiretroviralen Mitteln zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Für die im vorliegenden Beratungsverfahren zu betrachtende Patientengruppe "Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren" liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht antiretroviral vorbehandelte Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass die Evidenz aus klinischen Studien für die im vorliegenden Verfahren zu betrachtende Altersgruppe beschränkt ist. Es liegen jedoch Empfehlungen unterschiedlicher Leitlinien für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vor. Unter Berücksichtigung der Zulassung für die Altersgruppe von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren und den Ergebnissen der Evidenzrecherche resultiert, dass die Kombination von 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin ) und einem dritten Kombinationspartner, entweder einem nicht nukleosidalen reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI) (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir) eine gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen.

b) antiretroviral vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren

zu 1. , 2., 3. siehe Ausführungen für nicht antiretroviral vorbehandelte Kinder

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für antiretroviral vorbehandelte Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass die Evidenz aus klinischen Studien für die im vorliegenden Verfahren zu betrachtende Altersgruppe beschränkt ist. Es liegen jedoch Empfehlungen unterschiedlicher Leitlinien für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vor. Nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens wird eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen. 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.

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

### 2.1.3 **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dolutegravir wie folgt bewertet

a) nicht vorbehandelte Kinder im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

#### **Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier keine Daten für die Untersuchung von Dolutegravir bei therapienaiven Kindern im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren vorgelegt. Eine Übertragung des Zusatznutzens von Dolutegravir bei therapienaiven Erwachsenen auf die Patientengruppe der therapienaiven Kinder ist auf Basis der für die Nutzenbewertung für Erwachsene zugrundeliegenden Studien SINGLE und SPRING-1 nicht gerechtfertigt. Die Studie SPRING-1 ist eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase IIb-Dosisfindungsstudie mit vierarmigem Paralleldesign, bei der eine partielle Verblindung vorgenommen wurde. 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. 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. Bei der Studie SINGLE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studie, in der 844 therapienaive, HIV-1 infizierte Erwachsene untersucht wurden. Diese erhielten nach 1:1-Zuteilung in zwei parallel laufende Interventionsarme unter Anwendung der Double-Dummy-Technik entweder 50mg Dolutegravir in Kombination mit Abacavir/Lamivudin oder 600mg Efavirenz kombiniert mit Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin. Für die Extrapolation der Ergebnisse zieht der pharmazeutische Unternehmer die pädiatrische Studie IMPAACT P1093 (im Folgenden: Studie 1093) heran. Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Dolutegravir bei mit einer antiretroviralen Therapie (ART)-vorbehandelten, HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 18$  Jahren. Es wurden insgesamt 23 Patienten in der für das Anwendungsgebiet relevanten Population der Kinder im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren eingeschlossen, alle eingeschlossenen Kinder waren antiretroviral vorbehandelt und nicht virologisch supprimiert, d.h. sie wiesen eine Viruslast von  $> 50$  HIV-RNA Kopien/ml auf. Die Studiendauer betrug 48 Wochen. Dolutegravir wurde 1-mal täglich oral, jeweils zusätzlich zu einer optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrundtherapie, entsprechend den Vorgaben der Fachinformation, verabreicht.

In der Studie 1093 wurden die pharmakokinetischen Parameter, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Tivicay in Kombinationsregimen bei HIV-1-infizierten, vorbehandelten, Integrase-Inhibitor-naiven Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis  $< 18$  Jahren) untersucht.

Für die beanspruchte Extrapolation des Zusatznutzens gilt:

Zwar hat der Gesetzgeber im Rahmen des AM-VSG in der AM-NutzenV § 5 Absatz 5 a dem G-BA eingeräumt zu prüfen, ob bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 20) geändert worden ist, für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung sind jedoch die Voraussetzungen nicht erfüllt, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens rechtfertigen würden.

Eine Übertragung der Evidenz ist im vorliegenden Fall nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis im Hinblick auf die Nutzenbewertung nicht ausreichend begründet.

Für die im deutschen Versorgungskontext sehr kleine Patientengruppe der therapienaiven Kinder zwischen 6 bis 12 Jahren wurden im Gegensatz zu den vorbehandelten Kindern (b) keine Studiendaten vorgelegt. Darüber hinaus wird nur in einer der beiden den Zusatznutzen begründenden Erwachsenen - Studien, nämlich der Studie SPRING-1, ein geringer Anteil der erwachsenen Patienten mit der Sockeltherapie für Kinder (Abacavir + Lamivudin) behandelt (N = 17 im Dolutegravir-Arm und N = 16 im Efavirenz-Arm der Studie). Im Zuge des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen dieser Patienten vorgelegt. Die vorgelegten Daten sind allerdings unvollständig. Zum einen sind die Patientencharakteristika nicht dargestellt. Zum anderen legt der pharmazeutische Unternehmer nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen vor. Es fehlen Analysen für

die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3–4 (Division of AIDS [DAIDS]), psychiatrische Erkrankungen (System Organ Class [SOC]) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC).

### Gesamtbewertung / Fazit

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Für therapienaive Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen vor. Eine Übertragung der Evidenz aus den Studien mit erwachsenen Patienten ist nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis im Hinblick auf die Nutzenbewertung nicht ausreichend begründet.

#### b) vorbehandelte Kinder im Alter von $\geq 6$ bis $< 12$ Jahren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

#### **Begründung:**

Für die Nutzenbewertung von Dolutegravir bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit HIV-Infektion extrapoliert der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Dolutegravir-Behandlung bei therapieerfahrenen Erwachsenen auf Grundlage der SAILING-Studie auf die Zielpopulation der Jugendlichen und Kinder. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Extrapolation die Ergebnisse der pädiatrischen Studie 1093 heran (ausführliche Beschreibung im Abschnitt a, therapienaive Kinder).

Der pharmazeutische Unternehmer beansprucht eine Übertragung des für therapieerfahrene Patienten, für welche Integraseinhibitoren die erste Therapieoption sind, anerkannten Zusatznutzens auf therapieerfahrene Kinder und zieht für diese Übertragung die der Nutzenbewertung für Erwachsene zugrundeliegende Studie SAILING heran.

Bei der Studie SAILING handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie bei erwachsenen HIV-Infizierten und ART-vorbehandelten Patienten, Therapiegruppen Dolutegravir (N = 360), Raltegravir (N = 364), jeweils mit einer aufgrund der jeweiligen Resistenzen bestimmten individuellen Hintergrundtherapie. Die randomisierte Studienphase lief über 48 Wochen, gefolgt von einer offenen Phase. Die in der SAILING Studie verwendete Sockeltherapie entsprach nur für einen Teil der Studienpopulation der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder. Bezogen auf die Studienendpunkte sind die meisten in der SAILING Studie erhobenen Endpunkte auch in der Studie 1093 abgebildet.

Eine Übertragung des Zusatznutzens von Dolutegravir bei therapieerfahrenen Erwachsenen auf die Patientengruppe der vorbehandelten Kinder ist auf Basis der SAILING - Studie nicht gerechtfertigt, insbesondere da die Studienpopulationen der Erwachsenen- und Kinderstudien nicht ausreichend sicher vergleichbar sind. Zwar hat der Gesetzgeber im Rahmen des AM-VSG in der AM-NutzenV § 5 Absatz 5 a dem G-BA eingeräumt zu prüfen, ob bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 20) geändert worden ist, für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die

Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung sind jedoch die Voraussetzungen nicht erfüllt, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens rechtfertigen würden.

Eine Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis im Hinblick auf die Nutzenbewertung ist im vorliegenden Fall nicht ausreichend begründet. Auch wenn auf Basis der zugrundeliegenden viralen Ursache der Erkrankung ein vergleichbares Erkrankungsbild vorliegt, kann auf Basis der Studiendaten aus der Erwachsenenstudie und der Kinderstudie nicht mit ausreichender Sicherheit von einem vergleichbaren Zusatznutzen von Dolutegravir ausgegangen werden. Es wird nicht gezeigt, dass für die Kinder in der Studie 0193 Integraseinhibitoren die erste Therapieoption im Sinne einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie darstellen, so dass der Vergleich mit den Ergebnissen der Nutzenbewertung für vorbehandelte erwachsene Patienten nicht möglich ist. Es fehlt die Voraussetzung, dass Raltegravir ausreichend sicher eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Kinder wäre. Zusätzlich basierte der anerkannte geringe Zusatznutzen in der Nutzenbewertung zu Dolutegravir vom 07. August 2014 bei Erwachsenen wesentlich, neben dem virologischen Ansprechen, auf den beobachteten geringeren Nebenwirkungen, schwere unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (DAIDS) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) für die Subgruppe der über 50-Jährigen

Für die in der 1093 untersuchten Kinder lag die Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit 13 % (3 von 23 Patienten) über der für Erwachsene beobachteten von 9,2 % (33 von 375 Patienten), wobei aufgrund der geringen Fallzahl in der Kinder-Studie 1093 die Vergleichbarkeit der Raten begrenzt ist. Weiterhin unterscheiden sich die Patientencharakteristika bei der Ausgangsviruslast, die in den Kinderstudien höher war als in den Erwachsenen-Studien. Dies erschwert insofern ebenfalls eine ausreichend sichere Übertragung der Evidenz, da von anderen HIV-Arzneimitteln bekannt ist, dass die Viruslast einen Einfluss auf die Wirksamkeit hat. Ein Vergleich ist deshalb nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Daten nachgereicht, welche Ergebnisse der ebenfalls bei HIV-infizierten Kindern durchgeführten einarmigen Studie IMPAACT (P1066) darstellt. In dieser Studie wird die Wirksamkeit von Raltegravir untersucht. Es fehlt allerdings die Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der Studien 1093 und IMPAACT P1066 (Raltegravir) bei Kindern zu denen der Studie SAILING bei Erwachsenen, über die ja erst eine Prüfung der Übertragbarkeit möglich gewesen wäre.

#### Gesamtbewertung / Fazit

Für therapieerfahrene Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen vor. Eine Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis im Hinblick auf die Nutzenbewertung wurde nicht ausreichend sicher begründet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie im Anwendungsgebiet war insbesondere wegen der Unterschiede zwischen den Erwachsenen und Kinderstudien beim Baseline-Charakteristikum „Ausgangsviruslast“ und darüber hinaus wegen der im Vergleich zu Erwachsenen mäßig erhöhten Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Dolutegravir nicht mit ausreichender Sicherheit für eine Übertragung des für erwachsene Patienten festgestellten Zusatznutzens auf Kinder geeignet.



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

Die Patientenzahl aufgrund einer Abfrage des pharmazeutischen Unternehmers der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 beträgt 113 Kindern im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren, die im Jahr 2016 mit HIV infiziert waren. Aufgrund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert<sup>2</sup>.

Somit resultiert eine Anzahl von ca. 110 für die GKV-Zielpopulation der HIV-1 infizierten Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren.

## 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: 11. August 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002753/WC500160680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit der HIV-Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2017).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das zugrundeliegende durchschnittliche Körpergewicht (kg) wurde mit 32,2 kg der Mittelwert der Altersgruppe 6 bis unter 12 Jahre verwendet. Die Körperoberfläche wurde anhand des Gewichts von 32,2 kg und der mittleren Körpergröße der Altersgruppe 6 bis unter 12 Jahren von 136 cm nach der Formel von Mosteller als 1,1 m<sup>2</sup> berechnet.

Für die Patientengruppe a), nicht antiretroviral vorbehandelten Kinder von 6 bis 12 Jahren, unterscheiden sich die Sockeltherapien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der

---

<sup>2</sup> GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige <http://www.gbe-bund.de>

zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht regelhaft, daher werden nur die Kosten für den 3. Kombinationspartner dargestellt.

Für die Patientengruppe b) werden die Kosten von Dolutegravir bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für die Bestandteile der Sockeltherapien wie auch für die 3. Kombinationspartner dargestellt. Dabei sind nur die Bestandteile einer günstigen und einer teuren Wirkstoffkombinationen dargestellt.

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie<sup>3</sup> sind ungünstige Kombinationen von NRTI für die Sockeltherapie Lamivudin/Emtricitabin, Zidovudin/Stavudin, Didanosin/Stavudin, Tenofovir-disoproxil/Didanosin sowie Tenofovir-disoproxil/Abacavir, diese Kombinationen sind daher nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

a) nicht antiretroviral vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren

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 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)				
Atazanavir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Darunavir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lopinavir/Ritonavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nevirapin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ritonavir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Deutsche Aids-Gesellschaft e V, Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion 2010

<sup>4</sup> Für Körpergewicht 32,2 kg

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung/ Tag (mg)	Menge pro Packung (Tabletten bzw. Kapseln <sup>5, 6</sup> )	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten bzw. Kapseln)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dolutegravir	10	35	30	365
	25		30	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)</b>				
Atazanavir	200	200	60	365
Darunavir	75	675	480	365
	600		60	365
Efavirenz	50	350	30	365
	100		30	365
	200		90	365
Lopinavir/Ritonavir	100/25 +	600/150	60	730 (100/25)
	200/50		360	730 (200/50)
Nevirapin <sup>7</sup>	100	300	90	1095
Ritonavir	100	100	90	365 <sup>8</sup>

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Dolutegravir	145,07 €	143,30 € [1,77 € <sup>9</sup> ]
	362,66 €	360,89 € [1,77 €]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)</b>		
Atazanavir	896,37 €	845,58 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 49,02 € <sup>10</sup> ]
Darunavir	1.276,31 € €	1204,48 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 70,06 € <sup>10</sup> ]
	930,88 €	878,18 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 50,93 € <sup>10</sup> ]

<sup>5</sup> Jeweils größte Packung

<sup>6</sup> Soweit verfügbar, Betrachtung fixer Dosiskombinationen

<sup>7</sup> Für die Berechnung der Dosierung nach FI wurde die KOF zugrunde gelegt

<sup>8</sup> 1 x täglich in Kombination mit Atazanavir und Darunavir

<sup>9</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Efavirenz	45,29 € 79,59 € 422,55 €	41,62 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 1,90 € <sup>10</sup> ] 72,46 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 5,36 € <sup>10</sup> ] 397,99 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 22,79 € <sup>10</sup> ]
Lopinavir/Ritonavir <sup>11</sup>	2.530,64 € 223,59 €	2.317,17 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 211,70 € <sup>10</sup> ] 204,18 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 17,64 € <sup>10</sup> ]
Nevirapin	335,07 €	317,92 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 15,38 € <sup>10</sup> ]
Ritonavir	169,94 €	159,37 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 8,80 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017

b) antiretroviral vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren

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 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie) <sup>12</sup>				
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
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofoviridisoproxil	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>11</sup> Lopinavir ist nur in Kombination mit Ritonavir im Verkehr

<sup>12</sup> Es werden nur die Wirkstoffe dargestellt, die Teil einer jeweilig günstigen bzw. teuren Kombinationen sind.

Zidovudin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
-----------	--------------------------------	----------------	-----	-----

Verbrauch:<sup>13</sup>

Bezeichnung der Therapie <sup>12</sup>	Wirkstärke (mg)	Dosierung/ Tag (mg)	Menge pro Packung (Tabletten bzw. Kps.) <sup>14, 15</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten bzw. Kapseln)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dolutegravir	10	35	30	365
	25		30	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)</b>				
Efavirenz	50	350	30	365
	100		30	365
	200		90	365
Emtricitabin	200	200	30	365
Lamivudin	300	300	80	365
Lamivudin/Zidovudin	150/300	300/600	180	730
Raltegravir	400	800	180	730
Tenofoviridisoproxil	204	204	30	365
Zidovudin	250	500	40	730

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Dolutegravir	145,07 €	143,30 € [1,77 € <sup>9</sup> ]
	362,66 €	360,89 € [1,77 € <sup>9</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)<sup>12</sup></b>		

<sup>13</sup> Für Körpergewicht 32,2 kg

<sup>14</sup> Jeweils größte Packung

<sup>15</sup> Soweit verfügbar, Betrachtung fixer Dosiskombinationen

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Efavirenz	45,29 €	41,62 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 1,90 € <sup>10</sup> ]
	79,59 €	72,46 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 5,36 € <sup>10</sup> ]
	422,55 €	397,99 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 22,79 € <sup>10</sup> ]
Emtricitabin	302,41 €	278,26 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 22,38 € <sup>10</sup> ]
Lamivudin	531,86 €	505,37 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 24,72 € <sup>10</sup> ]
Lamivudin/Zidovudin <sup>16</sup>	1387,68 €	1277,02 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 108,89 € <sup>10</sup> ]
Raltegravir	2594,52 €	2447,85 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 144,90 € <sup>10</sup> ]
Tenofovirdisoproxil	442,35 €	407,65 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 32,93 € <sup>10</sup> ]
Zidovudin	183,94 €	173,96 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 8,21 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Steuer: 1. September 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

### 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 am 7. September 2016 eingegangenem Schreiben eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. November 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. November 2016 statt.

Am 16. Februar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dolutegravir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. März 2017 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 DD.MM.JJJ übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2017 statt.

<sup>16</sup> Seit 01.09.2017 Festbetrag

Mit Schreiben vom 10. August 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. August 2017 übermittelt.

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 12. September 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. August 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. August 2017 29. August 2017 5. September 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken