

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):
Cabotegravir (HIV-1-Infektion, Kombination mit Rilpivirin)

Vom 21. Oktober 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabotegravir (Vocabria) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

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 folgenden 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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cabotegravir ist der 1. Mai 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. April 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 2021 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.

Im Rahmen eines Therapiekonzeptes wird Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen gemäß den Angaben im Anwendungsgebiet angewendet. Das Therapiekonzept beinhaltet eine orale Einleitungsphase (Lead-in) von mind. 28 Tagen, in der Cabotegravir oral (Vocabria) zusammen mit Rilpivirin oral (Edurant) eingenommen werden soll, um die

Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu beurteilen. Daran schließt sich die Erhaltungsphase mit der intramuskulären Cabotegravir-Injektion (Vocabria) in Kombination mit der intramuskulären Rilpivirin-Injektion (Rekambys) an. Die orale Therapie (Cabotegravir oral + Rilpivirin oral) wird zudem für Erwachsene angewendet, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir + Rilpivirin bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus der oralen Einleitungsphase, der intramuskulären Erhaltungsphase und der oralen Überbrückungstherapie.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cabotegravir 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 Cabotegravir 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 Cabotegravir (Vocabria) gemäß Fachinformation

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit angewendet für:

- die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- die orale Therapie für Erwachsene, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen („oral bridging“).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.10.2021):

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung angewendet, um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen.

Die orale Therapie wird für Erwachsene angewendet, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen („oral bridging“).

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus der oralen Einleitungsphase, der intramuskulären Erhaltungsphase und der oralen Überbrückungstherapie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und ggf. 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 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:

- zu 1. Für die Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen sind neben Cabotegravir grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen:

Proteaseinhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir², Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin², Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin², Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

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

Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir, Bictegravir

Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor), Ibalizumab und Fostemsavir (Post-Attachment-Inhibitoren)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

- zu 3. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V:

Fostemsavir vom 16.09.2021

Dolutegravir (nAWG) vom 15.07.2021

Ibalizumab vom 18. Februar 2021

Cobicistat vom 01. Oktober 2020

Dolutegravir/Lamivudin vom 6. Februar 2020

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil vom 4. Juli 2019

Doravirin vom 4. Juli 2019

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 20.12.2018

² In Deutschland derzeit nicht in Verkehr

Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) vom 5. Juli 2018
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 3. Mai 2018
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018
Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016
Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015
Cobicistat vom 18. September 2014
Dolutegravir vom 7. August 2014
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Dezember 2013
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Juli 2012
Rilpivirin vom 5. Juli 2012

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Erwachsene mit HIV-1 ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle, mit dem Patienten/ der Patientin abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Eine definierte Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards 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 als zweckmäßig anzusehen.

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 Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Bei dem Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Cabotegravir und Rilpivirin werden in der Einleitungsphase die Wirkstoffe Cabotegravir und Rilpivirin zunächst für 4 Wochen oral verabreicht. Danach erfolgt in der Erhaltungsphase die Umstellung auf die intramuskuläre Applikationsform der beiden Wirkstoffe nach einem von 2 zugelassenen Behandlungsschemata entweder alle 2 Monate (Q2M) oder 1-mal monatlich (Q1M). Die orale Therapie (Cabotegravir oral + Rilpivirin oral) wird zudem für Erwachsene angewendet, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir + Rilpivirin bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus oraler Einleitungsphase, intramuskulärer Applikation und der oralen Überbrückungstherapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin für die Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein adjustierter indirekter Vergleich für das Q2M-Behandlungsschema gegenüber einer individuellen ART über den Brückenkomparator Cabotegravir + Rilpivirin Q1M vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für seinen indirekten Vergleich die beiden Studien ATLAS-2M und FLAIR mit Datenschnitt zu Woche 96 heran.

Bei der Studie ATLAS-2M handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die das Therapiekonzept von Cabotegravir und Rilpivirin Q2M im Vergleich zu Q1M untersucht. In die Studie wurden therapieerfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, Protease-Inhibitoren (PIs) oder INI erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Weiterhin konnten Patientinnen und Patienten aus der Studie ATLAS in die Studie ATLAS-2M wechseln.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zuvor mit einer ART bestehend aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, PI oder INI behandelt wurden. Die Teilpopulation der Studie ATLAS-2M umfasst 327 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 327 im Vergleichsarm.

Bei der Studie FLAIR handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die Cabotegravir + Rilpivirin Q1M im Vergleich zu Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC) untersucht. In die Studie wurden therapienaive Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion (HIV-1-RNA ≥ 1000 Kopien/ml) eingeschlossen, die vor der Randomisierung für 20 Wochen eine Therapie mit ABC/DTG/3TC erhielten. Nach einer 16-wöchigen Behandlung mit ABC/DTG/3TC mussten die Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sein, um nach weiteren 4 Wochen auf einen der beiden Behandlungsarme (Cabotegravir + Rilpivirin Q1M oder ABC/DTG/3TC) randomisiert zu werden. Insgesamt wurden 566 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (N = 283) oder den Vergleichsarm (N = 283) randomisiert.

Die Behandlung mit Cabotegravir + Rilpivirin in den Studien ATLAS-2M und Flair erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studien ATLAS-2M und FLAIR ist das virologische Nicht-Ansprechen (HIV-RNA ≥ 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Es wird davon ausgegangen, dass in den Studien ATLAS-2M und FLAIR ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation der bestehenden Vortherapie vorlag.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit medizinisch notwendiger Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) liegen keine Daten vor.

Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.

Für das Q1M-Behandlungsschema zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden potenziell für die Nutzenbewertung geeigneten RCTs FLAIR und ATLAS (Cabotegravir + Rilpivirin Q1M vs. individuelle ART, 48 Wochen) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, obwohl diese für das Q1M-Behandlungsschema zur Verfügung standen.

Insgesamt wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vocabria mit dem Wirkstoff Cabotegravir.

Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin ist zugelassen für die Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und ggf. von Nebenwirkungen bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Patientinnen und Patienten ohne medizinisch notwendige Umstellungsindikation ein adjustierter indirekter Vergleich der Studien ATLAS-2M und FLAIR für das Q2M-Behandlungsschema gegenüber einer individuellen ART über den Brückenkomparator Cabotegravir + Rilpivirin Q1M vorgelegt.

Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit medizinisch notwendiger Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) liegen keine Daten vor.

Insgesamt wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

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

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut geht der pharmazeutische Unternehmer von 74 100 (95%-KI: 70 600 bis 77 500)³ Patientinnen und Patienten mit stabiler antiretroviraler Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer grenzt diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die Resistenzen gegenüber INI (0,2%) oder NNRTI (7,8%) aufweisen. Hierbei berücksichtigt der

³ Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland- Stand Ende 2019. Epidemiologisches Bulletin 2020; 48

pharmazeutische Unternehmer ausschließlich übertragene Resistenzen. Unter der Annahme, dass ca. 87,81 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 59 900 Patientinnen und Patienten für die Gabe von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin in Betracht.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt aufgrund einer Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Resistenzen überschätzt.

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 Vocabria (Wirkstoff: Cabotegravir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juli 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabotegravir soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrene Fachärzte erfolgen.

Vor Therapiebeginn mit der Vocabria-Injektion sollten medizinische Fachkräfte die Patienten, die dem erforderlichen Injektionsschema zustimmen, sorgfältig ausgewählt und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Injektionstermine beraten haben, um die Virussuppression aufrecht zu erhalten und das Risiko eines erneuten Virusanstiegs und einer potentiellen Resistenzentwicklung durch versäumte Dosen zu vermindern. Nach Absetzen der Vocabria- und Rilpivirin-Injektionstherapie ist es erforderlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung

unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Induktion keine erneute Induktion erforderlich ist. Aus diesem Grund wird nachfolgend nicht das erste Behandlungsjahr mit der Induktionstherapie dargestellt, sondern die Erhaltungstherapie eines Folgebehandlungsjahrs.

Cabotegravir-Injektion in Kombination mit Rilpivirin-Injektion ist für zwei verschiedene Behandlungsschemata zugelassen: 400 mg Cabotegravir/ 600mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension für die 1x monatliche Applikation (Q1M) und 600 mg Cabotegravir/ 900 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension für die Applikation alle 2 Monate (Q2M). Die Cabotegravir-Injektion 400 mg und die Rilpivirin-Injektion 600 mg für das Q1M Behandlungsschema sind derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Es wird davon ausgegangen, dass in der klinischen Praxis aus wirtschaftlichen Gründen die Dosierung für die Q1M Applikation nicht aus der 600 mg Cabotegravir/ 900 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension entnommen wird. Es werden daher keine Kosten für das Q1M Behandlungsschema abgebildet.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin).

Gemäß der deutsch-österreichischen Leitlinien⁴ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ mit Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF 055-001, Version 8 vom 10.04.2019 und Version 9 vom 01.09.2020.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabotegravir + Rilpivirin				
Cabotegravir	1 x alle 2 Monate	6	1	6
Rilpivirin	1 x alle 2 Monate	6	1	6
oder				
Cabotegravir	1 x monatlich	12	1	12
Rilpivirin	1 x monatlich	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabotegravir + Rilpivirin					
Cabotegravir	600 mg	600 mg	1 x 600 mg	6	6 x 600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg	1 x 900 mg	6	6 x 900 mg
oder					
Cabotegravir	400 mg ⁵	400 mg	1 x 400 mg	12	12 x 400 mg
Rilpivirin	600 mg ⁵	600 mg	1 x 600 mg	12	12 x 600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	245 mg / 300 mg	245 mg / 300 mg	1 x 245 mg / 300 mg	365	365 x 245 mg / 300 mg
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin					
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

⁵ derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabotegravir + Rilpivirin					
Cabotegravir 600 mg	1 DIS	1.408,12 €	1,77 €	77,35 €	1.329,00 €
Rilpivirin 900 mg	1 DIS	782,91 €	1,77 €	42,74 €	738,40 €
Cabotegravir 400 mg ⁵	-	-	-	-	-
Rilpivirin 600 mg ⁵	-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin 200 mg	120 TAB	266,98 €	1,77 €	12,73 €	252,48 €
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil 245 mg / 300 mg	30 FTA	47,05 €	1,77 €	1,71 €	43,57 €
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin					
Maraviroc 300 mg	60 FTA	1 073,06 €	1,77 €	58,80 €	1 012,49 €
Abacavir 300 mg	180 FTA	1 107,09 €	1,77 €	52,01 €	1.053,31 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Abkürzungen: DIS = Depot-Injektionssuspension; HKP = Hartkapseln, FTA = Filmtabletten, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 14. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabotegravir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Mai 2021 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 Cabotegravir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juli 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 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 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	14.09.2021; 05.10.2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken