

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Verfahren über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Dolutegravir

Vom 15. September 2022

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3. Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Verfahrensablauf.....</b>	<b>6</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 die 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.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Dolutegravir (Tivicay) wurde erstmals am 15. Februar 2014 in den Verkehr gebracht. Mit Beschluss vom 20. August 2020, zuletzt geändert am 2. Dezember 2021 (BAnz AT 17.12.2021 B8) hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Dolutegravir veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der Studie ODYSSEY (NCT02259127) veranlasst.

Die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dolutegravir fand ihren rechtfertigenden Grund darin, dass die Daten der Studie ODYSSEY als neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu werten sind, die den Tatbestand einer vom G-BA von Amts wegen zu veranlassenden erneuten Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Abs. 1 VerfO erfüllen. Aufgrund der direktvergleichenden Daten eines Dolutegravir-haltigen Regimes gegenüber dem Standard of Care bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 18 Jahren und der Erhebung patientenrelevanter Endpunkte, wie z.B. virologischem Ansprechen, CD4+-Zellzahl und AIDS-definierenden Ereignissen, in einem Anwendungsgebiet mit limitierter vergleichender Evidenz, wurde die Studie ODYSSEY für eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse als relevant eingeschätzt.

Mit Hinblick auf die limitierte vergleichende Evidenz im Anwendungsgebiet wurde der Stellenwert der Studie ODYSSEY daher als hoch eingeschätzt und der daraus resultierende Erkenntnisgewinn grundsätzlich als relevant für den deutschen Versorgungskontext angesehen.

Laut Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers ist der Sponsor der Studie ODYSSEY die Stiftung des Paediatric European Network for Treatment of Aquired Immunodeficiency Syndrome (PENTA Stiftung).

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO für den Wirkstoff Dolutegravir ist der 1. April 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 30. März 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2022 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 vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<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:

Mit dem Dossier wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für keine der bestimmten Patientengruppen bewertbare Daten vorgelegt.

Veranlasst wurde die erneute Nutzenbewertung von Dolutegravir seitens des G-BA aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in der Behandlung einer HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren unter Einbeziehung der Studie ODYSSEY mit Beschluss vom 20. August 2020, zuletzt geändert am 2. Dezember 2021 (BAnz AT 17.12.2021 B8).

Bei der Studie ODYSSEY handelt es sich um eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in der eine antiretrovirale Therapie (ART) aus Dolutegravir und zwei nukleosidischen oder nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) gegenüber einer „Standard of Care“-Therapie (SOC) verglichen wurde. Diese SOC war zusammengesetzt aus einer nicht Dolutegravir-basierten ART aus zwei NRTI und einem geboosterten Protease-Inhibitor oder einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor oder einem anderen Integrase-Inhibitor.

In die Studie wurden Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit HIV-1-Infektion ohne Integraseinhibitor-Resistenz mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg eingeschlossen und auf zwei Kohorten randomisiert. In Kohorte A wurden 311 therapienaive Kinder und Jugendliche und in Kohorte B 396 vorbehandelte Kinder und Jugendliche, für die aufgrund Therapieversagen eine Zweitlinien-ART angezeigt war, eingeschlossen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Der primäre Endpunkt der Studie war das virologische oder klinische Therapieversagen und als weitere Endpunkte wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Die mediane Beobachtungszeit in der Studie betrug 142 Wochen.

Folgende Informationen zur Studie ODYSSEY ergaben sich aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-38), welche am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht wurde:

#### Zu therapienaiven Patientinnen und Patienten

Die Kohorte A der Studie ODYSSEY umfasst therapienaive Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit HIV-1-Infektion ohne Integraseinhibitor-Resistenz mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg.

Für therapienaive Kinder mit HIV im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen, wurde für Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für therapienaive Jugendlichen mit HIV im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen, wurde für Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Studie ODYSSEY erhielten 145 von 157 (92 %) der therapienaiven Kinder und Jugendlichen im Kontrollarm eine ART basierend auf Efavirenz.

Die Behandlung mit Efavirenz-haltigen Therapieregimen entspricht keiner adäquaten Umsetzung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion.

Da in der Studie ODYSSEY ein Großteil der therapienaiven Kinder und Jugendlichen mit Efavirenz-haltigen Therapieregimen behandelt wurde, ist die Studie für diese Patientengruppe nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.

#### zu therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten

Die Kohorte B der Studie ODYSSEY umfasst therapieerfahrene Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit HIV-1-Infektion ohne Integraseinhibitor-Resistenz mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg für die aufgrund Therapieversagen eine Zweitlinien-ART angezeigt war.

Im Verlauf der Studie erfolgte eine Anpassung der Dosierungen von Dolutegravir in der Fachinformation. Gemäß aktueller Fachinformation werden Kinder mit einem Körpergewicht von 14 bis < 20 kg mit 40 mg Dolutegravir und Kinder und Jugendliche ab 20 kg Körpergewicht mit 50 mg Dolutegravir in der Regel einmal täglich behandelt.

Aufgrund der Änderung der Dosierung in der Fachinformation erfolgten im Interventionsarm der Studie ODYSSEY entsprechende Anpassungen der Dosierung von Dolutegravir (DTG). Die Anpassungen sind nach Körpergewicht in folgender Tabelle dargestellt:

<b>Körpergewicht</b>	<b>Dosierung DTG zu Studienbeginn</b>	<b>Dosierung DTG ab Mai 2018</b>	<b>Dosierung DTG ab Mai 2019</b>
14 bis < 20 kg	20 mg	25 mg	25 mg
20 bis < 25 kg	25 mg	25 oder 30 oder 50 mg	50 mg

25 bis < 30 kg	25 mg	25 oder 50 mg	50 mg
30 bis < 40 kg	35 mg	35 oder 50 mg	50 mg
ab 40 kg	50 mg	50 mg	50 mg

Demnach wurden in der Studie ODYSSEY nur Kinder und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht von Beginn an gemäß aktueller Zulassung dosiert. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 20 bis < 40 kg war eine Dosierung gemäß aktueller Zulassung ab Mai 2018 zwar möglich, der Anteil dieser Teilpopulation kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Aus der Studie ODYSSEY entspricht deswegen nur eine Teilpopulation unbekannter Größe dem zugelassenen Anwendungsgebiet.

Aufgrund des substanziellen Teils der relevanten Studienpopulation, welche nicht gemäß den aktuellen Fachinformationen von Dolutegravir behandelt worden ist, zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie ODYSSEY nicht für die Nutzenbewertung heran.

### Fazit

Die Studie ODYSSEY ist eine bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren durchgeführte randomisierte, kontrollierte Studie, welche erstmalig direktvergleichende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet der HIV-Infektion in dieser Altersgruppe generiert.

Es wurden Endpunkte zur Morbidität wie z.B. das virologische Versagen bzw. Ansprechen und AIDS-definierenden Ereignisse (WHO Grad 3 und 4), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erhoben. Die Ergebnisse solcher als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte gegenüber einer nicht-Dolutegravir basierten ART werden grundsätzlich als neue wissenschaftliche Erkenntnisse bewertet.

Aufgrund der in der Prüfung des IQWiG festgestellten fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven Kindern und Jugendlichen sowie der zum Teil nicht-fachinformationskonformen Dosierung von Dolutegravir bei therapieerfahrenen Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung des fehlenden Zugriffs auf detaillierte Patientendaten seitens des pharmazeutischen Unternehmers, ist die Studie ODYSSEY jedoch nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Auch wenn die Studie ODYSSEY neue wissenschaftliche Erkenntnisse für Kinder und Jugendliche mit HIV im Alter von 6 bis < 18 Jahren darstellt, werden auf Grund der in Prüfung des IQWiG festgestellten fehlenden Eignung der Studie die Ergebnisse der Studie nicht als neue Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen. Aus diesem Grund werden die Beschlüsse zur Dolutegravir vom 7. August 2014 (BANz AT 07.10.2014 B2) und vom 21. September 2017 (BANz AT 19.10.2017 B3) zur Änderung der Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie weiterhin als Abbildung der vorliegenden Evidenz eingeschätzt und behalten ihre Gültigkeit. Eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie aufgrund der Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfo: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Dolutegravir durch den Beschluss vom 20. August 2020, zuletzt geändert am 2. Dezember 2021 (BANz AT 17.12.2021 B8), wird daher nicht vorgenommen.

### **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 10. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dolutegravir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2022 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 23. Juni 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 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 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat den vorliegenden Beschluss in seiner Sitzung am 15. September 2022 gefasst.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	17. August 2022 31. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken