



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 – Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. April 2018 (BAnz AT 24.04.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid wie folgt ergänzt:**

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid

Beschluss vom: 16. März 2018

In Kraft getreten am: 16. März 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21.09.2017):

Symtuza ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Therapienaive Erwachsene

Es liegen keine Daten vor.

b) Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

c) Therapieerfahrene Erwachsene

Vergleich der Therapieregime Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vs. geboosterte Proteaseinhibitoren (bPI)¹ plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil [Studie EMERALD]²

Endpunktkategorie Endpunkt	Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid		geboosterter Proteaseinhibitor plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid vs. bPI plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Gesamtmortalität	763	0 (0)	378	0 (0)	n.a.
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (WHO- Klasse 4)	763	0 (0)	378	0 (0)	n.a.

¹ Bestehend aus folgenden Wirkstoffkombinationen: Darunavir/Cobicistat, Darunavir/Ritonavir, Atazanavir/Cobicistat, Atazanavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir

² Die Studie EMERALD schloss vorrangig Patienten ein, bei denen keine Umstellungsindikation aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen vorlag

Endpunktkategorie Endpunkt	Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid		geboosterter Proteaseinhibitor plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid vs. bPI plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Virologisches Ansprechen (< 50 RNA Kopien/ml) ^a	763	724 (94,9)	378	354 (93,7)	MD ^c 1,01 [0,98; 1,05]; p = 0,420
CD4-Zellzahl (Zellen/mm ³)	763	Änderung zu W48; MW (SE) 18,69 (7,22) ^c	378	Änderung zu W48; MW (SE) 4,91 (9,07) ^c	MD ^c 13,78 [-4,89; 32,45]; p = 0,148
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE	763	624 (81,8)	378	310 (82,0)	
SUE	763	34 (4,5)	378	18 (4,8)	0,94 [0,54; 1,63]; p = 0,866 ^b
schwere UE (DAIDS Grad 3–4)	763	51 (6,7)	378	30 (7,9)	0,84 [0,55; 1,30]; p = 0,454 ^b
Abbruch wegen UE	763	10 (1,3)	378	4 ^d (1,1) ^e	1,24 [0,39; 3,92]; p = 0,745 ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^e	763	204 (26,7)	378	75 (19,8)	1,35 [1,07; 1,70]; p = 0,011 ^b
Diarrhoe ^f	763	60 (7,9)	378	15 (4,0)	
Abdominalschmerz ^f	763	29 (3,8)	378	7 (1,9)	
Erbrechen ^f	763	22 (2,9)	378	3 (0,8)	
Übelkeit ^f	763	21 (2,8)	378	7 (1,9)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ^e	763	116 (15,2)	378	38 (10,1)	1,51 [1,07; 2,14]; p = 0,017 ^b
Ausschlag ^f	763	23 (3,0)	378	4 (1,1)	
Erkrankungen des Nervensystems ^e	763	116 (15,2)	378	35 (9,3)	1,64 [1,15; 2,35]; p = 0,005 ^b
Kopfschmerzen ^f	763	58 (7,6)	378	16 (4,2)	

Endpunktkategorie Endpunkt	Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid		geboosterter Proteaseinhibitor plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid vs. bPI plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

verwendete Abkürzungen:

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); bPI: geboosterter Proteaseinhibitor; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W48: Woche 48

a: Auswertung gemäß FDA-Snapshot Algorithmus

b: Berechnung durch IQWiG: Unbedingter exakter Test

c: Berechnung durch IQWiG: Veränderung Ausgangswert bis Woche 48, Mittelwert Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Kovariablen Baselinewert CD4-Zellzahl, bPI bei Screening und Behandlung

d: Korrektur des IQWiG, führt zu Diskrepanz zur Angabe in Modul 4A des pharmazeutischen Unternehmers, dort N = 5

e: Systemorganklasse (SOC)

f: Bevorzugter Begriff (PT)

d) Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

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

a) Therapienaive Erwachsene

ca. 11.700

b) Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 20

c) Therapieerfahrene Erwachsene

ca. 50.200

d) Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 130

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 Symtuza® (Wirkstoff: Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004391/WC500235524.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektionen erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Therapie	Jahrestherapiekosten
Patientengruppe a) Therapienaive Erwachsene	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	15.395,13 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rilpivirin , Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	5.336,50 €
Rilpivirin, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	12.347,34 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	10.960,14 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	9.455,97 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	16.466,81 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14.317,77 €
Patientengruppe b) Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	15.395,13 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rilpivirin, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	12.347,34 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	10.960,14 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	16.466,81 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14.317,77 €
Patientengruppe c) Therapieerfahrene Erwachsene	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	15.395,13 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Individuelle antiretrovirale Therapie ³	7.714,72 € - 20.133,77 €
Patientengruppe d) Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren	

³ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin / Tenofoviralfenamid) angegeben.

Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel	
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	15.395,13 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Individuelle antiretrovirale Therapie ³	7.714,72 € - 20.133,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15.02.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.