

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschlussentwurf 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 –  
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid**

Vom 5. Januar 2017

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten.....	13
4. Verfahrensablauf .....	13

## 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid ist der 15. Juli 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Juli 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Oktober 2016 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 Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid 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 Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Zugelassenes Anwendungsgebiet von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (Odefsey®) gemäß Fachinformation

Odefsey wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

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

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

Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

#### c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und

#### d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 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 praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

---

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Proteaseninhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir
- Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin
- Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin
- Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir
- Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)
- Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV Infektion“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 3. November 2016

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 16. Juni 2016

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015.

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

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

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014.

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

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

- zu 4. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Als dritte Kombinationspartner wurden die Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des dritten Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Dabei liegt die Wahl der drei Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner in Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für terapienaive Patienten in der Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der reversen Transkriptase (NRTI) (Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem 3. Kombinationspartner empfohlen wird. Die Evidenz unterstützt nicht ausschließlich die Wahl von Efavirenz als 3. Kombinationspartner, insbesondere, da dieser Wirkstoff häufig zu zentralnervösen Nebenwirkungen (unter anderem Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormales Träumen) führt. Die Beeinträchtigung durch diese Nebenwirkungen wurde auch von den Fachexperten in der mündlichen Anhörung zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid genannt. Aufgrund der Evidenz und dem Zulassungsstatus ist eine Auswahl unter den Wirkstoffen Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit den zwei Nukleosid/Nukleotidanaloga Abacavir plus Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren festzulegen. Da Tenofovirdisoproxil bei nicht-vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden soll, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist, wird bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese terapienaive Patientengruppe eine Kombination mit Tenofovirdisoproxil nicht benannt.

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

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

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) ist jeweils ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt und konnten daher nicht herangezogen werden. Dadurch besteht keine Möglichkeit eines Vergleichs, weder direkt noch indirekt. Somit lässt sich keine Aussage zu einem Zusatznutzen, insbesondere nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ableiten.

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

Die Ermittlung der Anzahl der Patienten erfolgt methodisch analog wie für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya<sup>®</sup>, Beschluss vom 16. Juni 2016). Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet die GKV-Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation wird nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren unterschieden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet dies mit der geringen Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten.

#### Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen des RKI<sup>2,3</sup> wird als Obergrenze die Summe aus den geschätzten 3.200 Patienten, die sich in 2016 neuinfiziert haben dürften und

---

<sup>2</sup> Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 26. November 2012 / Nr. 47. 2012.

<sup>3</sup> Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 11. November 2013 / Nr. 45. 2013.

dem Pool der 13.000 diagnostizierten<sup>4</sup>, aber noch nicht mit antiretroviraler Therapie behandelten Patienten, gebildet.

Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien<sup>5,6</sup> nimmt der pharmazeutische Unternehmer an, dass 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und 2,6 % der Patienten Primärresistenzen gegen NNRTI aufweisen, unter Berücksichtigung von Mehrfachresistenzen bei individuellen Patienten noch abzüglich 1,7 % und damit für eine Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid nicht infrage kommen. Weiterhin soll die Therapie bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher wird ein Anteilswert von 0,45 % der Patienten angenommen<sup>7</sup>, die ebenfalls nicht für eine Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid in Betracht zu ziehen sind. Schließlich kommen für die Therapie mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid nur Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml infrage, der pharmazeutische Unternehmer geht von einem Anteil von ca. 70 %<sup>8</sup> aus.

Andere Quellen<sup>9</sup> berichten demgegenüber von einem niedrigeren Anteil (ca. 50 %) von Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml. Unter der Annahme, dass 86,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen als Obergrenze somit ca. 9.000 bzw. ca. 6.500 therapienaive GKV-Patienten für die Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid infrage. Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird im Beschluss die Spanne angegeben. Dabei kann es sich um eine mögliche Überschätzung handeln.

#### Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Der pharmazeutische Unternehmer geht auf der Basis der Angaben des RKI<sup>2,3,4</sup> und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie aller Patienten<sup>10</sup> mit einer antiretroviralen Therapie sowie konstanten Neuinfektionen von insgesamt 67.100 Patienten aus, die 2016 mit einer antiretroviralen Therapie behandelt wurden. Es wird angenommen, dass von diesen Patienten 12,9 % eine Resistenz gegen NRTI aufweisen.

Auch für vorbehandelte Patienten soll die Therapie bei einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher wird ein Anteilswert von 0,45 % angenommen<sup>7</sup>, die aufgrund dieser schwerwiegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls von einer möglichen Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid auszuschließen sind.

---

<sup>4</sup> Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 9. November 2015 / Nr. 45. 2015.

<sup>5</sup> Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology* 2012; 55(2): 154-159.

<sup>6</sup> Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One* 2014; 9(5): e95956.

<sup>7</sup> Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons in D:A:D [Poster]. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06..03.2013; Atlanta, USA

<sup>8</sup> Hoffmann C, Klauke S., Wolf E, Hanhoff N, Preis S et al. Antiretrovirale Primärtherapie in Deutschland: Aktueller Stand der PROPHET-Studie [Poster]. Deutsch-Österreichischer AIDS Kongress 2015.

<sup>9</sup> Baseline Charakteristika der pivotalen Zulassungsstudien des European Public Assessment Report für Eviplera® (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil) Seite 45, EMA 2011)

<sup>10</sup> Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.

Somit kommen bis zu 50.300 therapieerfahrene GKV-Patienten für die Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid infrage.

### 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 Odefsey® (Wirkstoffkombination: Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Dezember 2016): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR - Product Information/human/004156/WC500209989.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004156/WC500209989.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrene Ärzte erfolgen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2016).

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 zweckmäßige Vergleichstherapie der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen bzw. der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Dabei wird für Erwachsene beispielhaft als kostengünstige Kombination Efavirenz plus Abacavir plus Lamivudin und als kostenintensive Therapie Maraviroc plus Emtricitabin/Tenofoviralfenamid dargestellt. Für Jugendliche > 12 Jahren wird beispielhaft als kostengünstige Kombination Efavirenz plus Abacavir plus Lamivudin und als kostenintensive Therapie Dolutegravir plus Emtricitabin/Tenofoviralfenamid dargestellt.

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

*Der Übersichtlichkeit halber werden die Kosten, die Behandlungsdauer und der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nach den vier Patientengruppen a), b), c) und d) unterschieden, sondern zusammenfassend aufgelistet.*

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 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				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirafenamid <sup>11</sup>	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie <sup>12</sup> )				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>11</sup> Laut Fachinformation für Jugendliche nur für die Therapie der HIV-Infektion bei einer Viruslast <100.000 Kopien HIV-1-RNA/ml zugelassen

<sup>12</sup> Auswahl, nicht abschließende Auflistung

Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena- mid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rilpivirin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>13,</sup> <sup>14</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid <sup>11</sup>	200 25 25	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie <sup>12</sup> )			
Abacavir	300	180	730
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Dolutegravir	50	90	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	50 600 300	90	365
Efavirenz	600	90	365

<sup>13</sup> Jeweils größte Packung

<sup>14</sup> Soweit verfügbar, Betrachtung fixer Dosiskombinationen

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>13, 14</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	150 150 200 10	90	365
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	150 150 200 245	90	365
Emtricitabin	200	30	365
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofovirdisoproxil	200 25 245	90	365
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	200 245	90	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 25 oder 10	90	365
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	600 200 245	90	365
Lamivudin <sup>15</sup>	300	80	365
Maraviroc	300	60	730
Raltegravir	400	180	730
Rilpivirin	25	30	365
Tenofovirdisoproxil	245	90	365

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	3 609,40 €	3 404,77 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 202,86 € <sup>17</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)		

<sup>15</sup> Hier wird die wirtschaftlichste Packungsgröße (80 Stück) zur Berechnung herangezogen.

<sup>16</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>17</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abacavir	1 107,03 €	1 053,25 € [1,77 € <sup>16</sup> , 52,01 € <sup>17</sup> ]
Abacavir/ Lamivudin	1 840,45 €	1 691,34 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 147,34 € <sup>17</sup> ]
Dolutegravir	2 134,88 €	2 133,11 € [1,77 € <sup>16</sup> ]
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	3 660,88 €	3 659,11 € [1,77 € <sup>16</sup> ]
Efavirenz	679,88 €	646,37 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 31,74 € <sup>17</sup> ]
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3 755,01 €	3 488,52 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 264,72 € <sup>17</sup> ]
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	3 440,06 €	3 245,10 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 193,19 € <sup>17</sup> ]
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3 440,06 €	3 245,10 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 193,19 € <sup>17</sup> ]
Emtricitabin	302,41 €	278,26 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 22,38 € <sup>17</sup> ]
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil <sup>11</sup>	3 609,40 €	3 404,77 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 202,86 € <sup>17</sup> ]
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	2 454,85 €	2 263,18 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 189,90 € <sup>17</sup> ]
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	2 454,85 €	2 316,16 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 136,92 € <sup>17</sup> ]
Lamivudin	531,86 €	505,37 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 24,72 € <sup>17</sup> ]
Maraviroc	1 073,00 €	1 012,43 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 58,80 € <sup>17</sup> ]
Raltegravir	2 594,52 €	2 447,85 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 144,90 € <sup>17</sup> ]
Rilpivirin	374,22 €	372,45 € [1,77 € <sup>16</sup> ]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tenofoviridisoproxil	1 564,08 €	1 442,91 € [1,77 € <sup>16</sup> ; 119,34 € <sup>17</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2016

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. April 2016, eingegangen am 14. April 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Juni 2016 statt.

Am 13. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Juli 2016 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 Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. November 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 22. November 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leis-

tungserbringer 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 20. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. November 2016 13. Dezember 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Januar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken