

# Tragende Gründe



## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Vom 16. März 2018

#### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Symtuza®) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
	2.4 Therapiekosten .....	12
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</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 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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist der 1. Oktober 2017. 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 26. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2018 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 Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unter-

nehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) 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 Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/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**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Symtuza®) gemäß Fachinformation**

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

#### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

##### **a) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene**

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

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

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

##### **c) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene**

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

d) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche

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.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 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 und Jugendlichen ab 12 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI):

Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviralfenamid, 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. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V:

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/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012

Rilpivirin vom 5. Juli 2012

Für die Wirkstoffe, die Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und in den Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V fallen, liegt für die Behandlung von therapienaiven HIV-infizierten erwachsenen Patienten für Rilpivirin sowie für die Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil der Beleg für einen geringen Zusatznutzen (Beschlüsse vom 5. Juli 2012) und für Dolutegravir der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 7. August 2014) sowie für die Kombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 19. März 2015) vor. Weiterhin liegt für Dolutegravir für therapieerfahrene Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integraseinhibitor die erste Therapieoption darstellt, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor (Beschluss vom 7. August 2014).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren sowie für Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase Tenofoviridisoproxil/Tenofoviralfenamid 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. Folgende Einschränkung gilt für die Behandlung von Jugendlichen: Tenofoviridisoproxil soll bei nicht-vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.

Tenofoviridisoproxil kommt daher bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren nicht in Frage.

Als dritte Kombinationspartner wurden die Wirkstoffe 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. Die Wahl der beiden Wirkstoffe Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner ist durch 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.

Es erfolgte eine redaktionelle Anpassung der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Präzisierung der Kombinationsmöglichkeiten.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene 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.

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 Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wie folgt bewertet:

#### **a) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientenpopulation der therapienaiven Erwachsenen wurden keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientenpopulation der therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren wurden keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

vir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

c) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers die offene, randomisierte, kontrollierte Studie EMERALD herangezogen. In die Studie wurden virologisch supprimierte (HIV-1-Ribonukleinsäure[RNA]-Viruslast < 50 Kopien/ml) Erwachsene eingeschlossen, die zuvor für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate mit einem Therapieregime aus 1 geboosterten Proteaseinhibitor (bPI) (bestehend aus Darunavir geboostert mit Ritonavir [DRV/r], Darunavir geboostert mit Cobicistat [DRV/co], Atazanavir geboostert mit Ritonavir [ATV/r], Atazanavir geboostert mit Cobicistat [ATV/co] oder Lopinavir geboostert mit Ritonavir [LPV/r]) und der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) behandelt worden waren.

Die Patientinnen und Patienten (N = 1149) wurden im Verhältnis 2:1 entweder in den DRV/COBI/FTC/TAF-Arm (N = 766) oder in den Arm mit Fortführung der bisherigen Therapie (N = 383) randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug für die vergleichende Phase 48 Wochen. Danach hatten die Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit, in der Extensionsphase auf die Therapie mit DRV/COBI/FTC/TAF umzustellen.

Bei der in der Studie untersuchten Patientenpopulation ist davon auszugehen, dass für den überwiegenden Anteil der Patienten keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag, weder aufgrund von virologischem Versagen noch aufgrund von Nebenwirkungen der bestehenden Vortherapie. Somit entspricht für diese Patientinnen und Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studie EMERALD der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der Studie EMERALD können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.

Mortalität

In der Studie EMERALD trat kein Todesfall auf. Damit ist ein Zusatznutzen von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

*AIDS-definierende Ereignisse*

Der pU operationalisiert den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse als Anzahl der Klasse-4-Ereignisse der WHO-Klassifikation zur Schweregradeinteilung klinischer Manifestationen der HIV-Infektion. In der EMERALD-Studie wurde eine adaptierte Version der WHO-Klassifikation verwendet, in der die CD4-Zellzahl zur Erhebung des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse nicht berücksichtigt wurde.

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse 4 Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z.B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z.B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant.

Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.

In der Studie EMERALD trat kein AIDS-definierendes Ereignis der WHO-Klasse 4 auf.

### *Virologisches Ansprechen*

Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat. Als Sensitivitätsanalyse wertet er den Endpunkt zusätzlich gemäß TLOVR-Analyse mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml aus.

Für das virologische Ansprechen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *CD4-Zellzahlen*

Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HIV-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für die CD4-Zellzahl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

### *Lebensqualität*

In der Studie EMERALD wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Damit ist ein Zusatznutzen von Daruna-

vir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

#### Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere (Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) unerwünschte Ereignisse (UE), und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die spezifischen UE, klassifiziert nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) zeigten sich für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Das Ausmaß des höheren Schadens ist dabei für diese nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig. Für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ (insbesondere Kopfschmerzen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.

#### Gesamtbewertung / Fazit

In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere bei dem Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid feststellen.

Es erscheint fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.

Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.

Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Für die Patientenpopulation der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Jugendlichen ab 12 Jahren wurden keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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

### a) Therapienaive Erwachsene

In Deutschland waren nach den Angaben des Robert Koch Instituts<sup>2</sup> Ende 2016 insgesamt ca. 75.700 Patienten als HIV-infiziert diagnostiziert. Ca. 10.800 (14,2 %) der diagnostizierten Patienten waren nicht antiretroviral therapiert. Unter der Annahme, dass die im Jahr 2017 erstmalig diagnostizierten Patienten der Anzahl in 2016 entspricht, nämlich 3.700, resultiert eine Zahl von 14.500 therapienaiven Patienten für Ende 2017. Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien<sup>3,4</sup> weisen 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid nicht infrage. 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 herangezogen<sup>5</sup>, die ebenfalls nicht für eine Gabe von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Betracht zu ziehen sind.

Unter der Annahme, dass 86,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen ca. 11.700 therapienaive Erwachsene GKV-Patienten für die Gabe von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid infrage. Dies stellt eine Konkretisierung der Patientenzahlen aus vorangegangenen Beschlüssen auf Basis aktueller epidemiologischer Publikationen dar.

### b) Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Patientenzahl der HIV-Infizierten Jugendlichen ab 12 Jahre in der GKV-Zielpopulation mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0<sup>6</sup> für die Diagnosejahre 2001 bis 2016. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass alle diagnostizierten Jugendlichen im Anschluss an die Diagnose antiretroviral therapiert werden. Aufgrund der durchschnittlichen Zahl der HIV-Neudiagnosen in den Jahren 2012 bis

<sup>2</sup> Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 23. November 2016 / Nr. 47/2017

<sup>3</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>4</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>5</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>6</sup> Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Altersverteilung der HIV-Inzidenten 2014-16 [online]. [Zugriff: 06.03.2017]. URL: <https://survstat.rki.de/>

2016 sind im Jahr 2017 18 Neudiagnosen zu erwarten: Werden nur die im jeweiligen Jahr neu diagnostizierten Jugendlichen für die Patientenzahl der therapie-naiven Jugendlichen herangezogen, resultiert bei Berücksichtigung eines Anteils von 0,45 % mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min eine Zahl von ca. 20 therapie-naiven jugendlichen GKV-Patienten.

#### c) Therapieerfahrene Erwachsene

In Deutschland waren nach den Angaben des Robert Koch Instituts<sup>2</sup> Ende 2016 ca. 64.900 Patienten antiretroviral therapiert. Es ist anzunehmen, dass sich, entsprechend der Zahl für 2016, im Jahr 2017 ca. 3.100 Personen neu infizieren und 460 versterben<sup>7</sup>. Entsprechend der Annahme eines Anteils der antiretroviral therapierten Patienten an der Gesamtzahl mit HIV-Infektion (aufgrund der Angaben des RKI<sup>2</sup>) von 73 % kommen somit ca. 1900 therapieerfahrene Patienten hinzu. Die Gesamtzahl der therapieerfahrenen Patienten ist, wie bereits für therapie-naive Patienten dargelegt, um die therapieerfahrenen Patienten mit Resistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) zu verringern (12,9%), weiterhin um die 0,45 % der Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min.

Unter der Annahme, dass 86,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen ca. 50.100 therapieerfahrene Erwachsene Patienten für die Gabe von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Betracht.

#### d) Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren

Aus der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0<sup>6</sup> für die Diagnosejahre 2001 bis 2016 ermittelt der pharmazeutische Unternehmer für 2017 eine Zahl von 164 Jugendlichen, die aus seiner Sicht antiretroviral vorbehandelt sind. Diese Zahl umfasst jedoch auch die in 2017 neu diagnostizierten Jugendlichen (18 Patienten), welche als therapie-naiv gelten (s.o.). Bei Abzug dieser 18 Patienten sowie unter Berücksichtigung eines Anteils von 0,45 % mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min und unter der Annahme, dass 86,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen ca. 130 therapieerfahrene jugendliche GKV-Patienten für die Gabe von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid infrage. Die Herleitung unterliegt verschiedenen Unsicherheiten, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer keine Sterbefälle berücksichtigt und angenommen wird, dass alle diagnostizierten Jugendlichen vorbehandelt sind. Insgesamt handelt es sich daher um eine Überschätzung.

### 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 Symtuza<sup>®</sup> (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](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004391/WC500235524.pdf)

---

<sup>7</sup> Welt-AIDS-Tag 2016: Neue Schätzung zu HIV/AIDS in Deutschland. Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts. [https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2016/16\\_2016.html](https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2016/16_2016.html)

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.

## 2.4 Therapiekosten

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. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc + Emtricitabin / Tenofoviralfenamid).

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie<sup>8</sup> werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Tablle (Stand: 15. Februar 2018).

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 unterschieden, sondern zusammenfassend aufgelistet.

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

### Behandlungsdauer

---

<sup>8</sup> Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviral Therapie der HIV-Infektion (Version 7 vom 29.11.2017)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Jahr	Behandlungstage/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Darunavir / Cobicistat / Emtricitabin / Tenofoviralfenamid	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)<sup>9</sup></b>			
<b>Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin</b>			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Rilpivirin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Emtricitabin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Tenofoviridisoproxil	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Rilpivirin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
<b>Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviralfenamid</b>			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Rilpivirin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
<b>Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin</b>			
Rilpivirin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Abacavir	2 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Lamivudin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Rilpivirin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Abacavir/Lamivudin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
<b>Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin</b>			
Dolutegravir	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Emtricitabin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Tenofoviridisoproxil	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Dolutegravir	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
<b>Dolutegravir + Tenofoviralfenamid + Emtricitabin</b>			
Dolutegravir	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
<b>Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin</b>			

<sup>9</sup> Auswahl, nicht abschließende Auflistung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Jahr	Behandlungstage/ Jahr
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Dolutegravir	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Abacavir	2 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Lamivudin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Dolutegravir	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Abacavir/ Lamivudin	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid			
Maraviroc	2 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Efavirenz + Lamivudin/ Zidovudin			
Efavirenz	1 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365
Lamivudin/ Zidovudin	2 x täglich 1 Tbl.	kontinuierlich	365

#### Verbrauch.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Einheiten/ Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Darunavir / Cobicistat / Emtricitabin / Tenofoviralfenamid	800 mg/150 mg /200 mg/10 mg	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie) <sup>9</sup>			
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg/25 mg /245 mg	90	365
Rilpivirin	25 mg	30	365
Emtricitabin	200 mg	30	365
Tenofoviridisoproxil	245 mg	90	365
Rilpivirin	25 mg	30	365
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	90	365
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviralfenamid			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	200 mg/25 mg /25 mg	90	365
Rilpivirin	25 mg	30	365

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Einheiten/ Packung	Jahres- durchschnitts- verbrauch
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 mg/ 25 mg	90	365
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin			
Rilpivirin	25 mg	30	365
Abacavir	300 mg	60	730
Lamivudin	300 mg	80	365
Rilpivirin	25 mg	30	365
Abacavir/Lamivudin	600 mg / 300 mg	90	365
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin			
Dolutegravir	50 mg	90	365
Emtricitabin	200 mg	30	365
Tenofoviridisoproxil	245 mg	90	365
Dolutegravir	50 mg	90	365
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	90	365
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviralfenamid			
Dolutegravir	50 mg	90	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 mg/ 25 mg	90	365
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin			
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	50 mg/ 600 mg /300 mg	90	365
Dolutegravir	50 mg	90	365
Abacavir	300 mg	60	730
Lamivudin	300 mg	80	365
Dolutegravir	50 mg	90	365
Abacavir/Lamivudin	600 mg / 300 mg	90	365
Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid			
Maraviroc	300 mg	60	730
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 mg/ 25 mg	90	365
Efavirenz + Lamivudin/ Zidovudin			
Efavirenz	600 mg	90	365
Lamivudin/ Zidovudin	150 mg / 300 mg	180	730

### Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Darunavir / Cobicistat / Emtricitabin / Tenofoviralfenamid	4.024,39 €	1,77 €	226,56 €	<b>3.796,06 €</b>
<b>Vergleichstherapien (Komponenten der antiretroviralen Therapie)<sup>9</sup></b>				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	3.609,40 €	1,77 €	202,86 €	<b>3.404,77 €</b>
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	3.524,71 €	1,77 €	198,02 €	<b>3.324,92 €</b>
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	3.532,18 €	1,77 €	0,00 €	<b>3.530,41 €</b>
Rilpivirin	374,22 €	1,77 €	0,00 €	<b>372,45 €</b>
Dolutegravir	2.134,88 €	1,77 €	0,00 €	<b>2.133,11 €</b>
Abacavir 300 mg	388,40 €	1,77 €	47,76 €	<b>338,87 €</b>
Lamivudin 300 mg	531,86 €	1,77 €	24,72 €	<b>505,37 €</b>
Emtricitabin 200 mg	302,41 €	1,77 €	22,38 €	<b>278,26 €</b>
Tenofoviridisoproxil 245 mg	904,86 €	1,77 €	113,12 €	<b>789,97 €</b>
Abacavir/Lamivudin	1.724,13 €	1,77 €	81,59 €	<b>1.640,77 €</b>
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	209,70 €	1,77 €	9,43 €	<b>198,50 €</b>
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	1.928,97 €	1,77 €	0,00 €	<b>1.927,20 €</b>
Lamivudin/Zidovudin <sup>10</sup>	1.387,68 €	1,77 €	108,89 €	<b>1.277,02 €</b>
Maraviroc	1.073,00 €	1,77 €	58,80 €	<b>1.012,43 €</b>
Efavirenz 600 mg <sup>10</sup>	679,92 €	1,77 €	52,91 €	<b>625,24 €</b>

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

#### 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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,

<sup>10</sup> Festbetrag (Stufe I)

werden nicht abgebildet.

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 21. April 2017, eingegangen am 21. April 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Juni 2017 statt.

Am 26. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. September 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2018 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. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
----------------	--------------	----------------------------

Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	30. Januar 2018	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Februar 2018 27. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anla- ge XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken