# Tragende Gründe

Gemeinsamer Bundesausschuss

## 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 Doravirin

Vom 4. Juli 2019

**Inhalt**


**1. Rechtsgrundlage ..... 2**

**2. Eckpunkte der Entscheidung ..... 2**

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 3

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Doravirin (Pifeltro®) gemäß Fachinformation ..... 3

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie ..... 3

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ..... 6

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung ..... 10

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ..... 12

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ..... 13

2.4 Therapiekosten ..... 13

**3. Bürokratiekosten ..... 16**

**4. Verfahrensablauf ..... 16**

## 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Doravirin ist der 15. Januar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Doravirin 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[1] wurde in der Nutzenbewertung von Doravirin 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 Doravirin (Pifeltro®) gemäß Fachinformation

Pifeltro® ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

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

**oder**

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

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

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 dagegensprechen.

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 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. Für die Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen 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, Tenofoviralafenamid, Tenofovirdisoproxil, Zidovudin

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

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

Andere antivirale Mittel:
Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)

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:

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 20.12.2018

Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (nAWG) vom 5. Juli 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 3. Mai 2018

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 16. März 2018

Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid vom 5. Januar 2017

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 3. November 2016

Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 16. Juni 2016

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015

Cobicistat vom 18. September 2014

Dolutegravir vom 7. August 2014

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014

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

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Juli 2012

Rilpivirin vom 5. Juli 2012

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/Tenofovirdisoproxil 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 Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für therapienaive Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase Tenofovirdisoproxil/Tenofoviralafenamid 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. Tenofovirdisoproxil/Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin und Abacavir plus Lamivudin werden als gleichermaßen zweckmäßige NRTI-Backbones für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.

Als gleichermaßen zweckmäßige Kombinationspartner für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Wirkstoffe Rilpivirin und Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des 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 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.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des

Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) 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 Doravirin (DOR) wie folgt bewertet:

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In den zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen 007, 018 und 021 erfolgte jeweils keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR wurden insgesamt sechs RCTs für zwei adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) mit Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir, geboostert mit Ritonavir (DRV/r) vorgelegt. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird über den Brückenkomparator EFV mit jeweils zwei Studien für DOR bzw. DTG sowie ein weiterer adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator DRV/r mit jeweils einer Studie für DOR bzw. DTG durchgeführt.

Die Studie 007 ist eine Dosisfindungsstudie, in der DOR mit EFV, jeweils mit der festen Kombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF) verglichen wurde. In die vorliegende Bewertung gehen nur diejenigen Patientinnen und Patienten ein, denen entsprechend der Fachinformation 100 mg DOR (N = 108) über 96 Wochen verabreicht wurde. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (N= 109) erhielten EFV.

In der Studie 018 wurde DOR mit DRV/r, jeweils mit der festen Kombination aus FTC/TDF oder Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) verglichen, und in der Studie 021 die Fixkombinationen DOR/3TC/TDF und EFV/FTC/TDF. In der Studie 018 wurden insgesamt 769 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (DOR; N = 385) oder den Vergleichsarm (DRV/r; N = 384) randomisiert. In der Studie 021 wurden insgesamt 734 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit DOR/3TC/TDF (N = 368) oder EFV/FTC/TDF (N = 366) zugeteilt.

Bei den Studien FLAMINGO, SINGLE und SPRING-1 handelt es sich um randomisierte Parallelgruppenstudien. Die Studie FLAMINGO ist eine offene Studie, die Studie SINGLE wurde doppelblind und die Studie SPRING-1 partiell verblindet durchgeführt.

In der Studie FLAMINGO wurde DTG mit DRV/r, jeweils mit der festen Kombination aus FTC/TDF oder ABC/3TC verglichen und in der Studie SINGLE DTG + ABC/3TC mit EFV/FTC/TDF. Insgesamt 488 Patientinnen und Patienten wurden in der Studie FLAMINGO

im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (DTG + 2 NRTI; N = 243) oder den Vergleichsarm (DRV/r + 2 NRTI; N = 245) randomisiert. In die Studie SINGLE wurden im Verhältnis 1:1 insgesamt 844 Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit DTG + ABC/3TC (N = 422) oder EFV/FTC/TDF (N = 422) randomisiert.

Bei der Studie SPRING-1 handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie zu DTG. In die vorliegende Nutzenbewertung gehen nur die Patientinnen und Patienten aus dem Studienarm ein, in dem entsprechend der Fachinformation die tägliche Dosis für Erwachsene von 50 mg DTG (N = 51) verabreicht wurde. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (N = 52) erhielten EFV. Die Studie war offen hinsichtlich der Patientenzuteilung zu DTG oder EFV, lediglich die täglich verabreichte Dosis von DTG war verblindet. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Sockeltherapie entweder aus TDF/FTC oder ABC/3TC.

Die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste in den RCTs 007, 018, 021, FLAMINGO, SINGLE und SPRING-1 zum Screening ≥ 1000 Kopien/ml betragen. Die randomisierte Behandlungsdauer betrug in allen Studien 96 Wochen.

Das virologische Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) wurde in allen sechs Studien als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der Studien erfasst.

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der sechs Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingesetzten Brückenkomparatoren EFV und DRV/r hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.

Sofern möglich, wurden die Ergebnisse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche metaanalytisch zusammengefasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI. Damit ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

*AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)*

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) 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.

Gemäß der CDC-Definition[2] des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.[3]

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.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse war auf Basis der vorliegenden Daten kein indirekter Vergleich über den Brückenkomperator DRV/r möglich, sodass hier keine metaanalytische Zusammenfassung der beiden adjustierten indirekten Vergleiche erfolgen konnte.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomperator EFV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

*Virologisches Ansprechen*

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

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen legte der pharmazeutische Unternehmer mit Ausnahme der Studie SPRING-1 im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus vor. 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. Die Studie SPRING-1 wurde nach dem Time to Loss of Virologic Response (TLOVR)-Algorithmus ebenfalls mit dem Trennwert von 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml ausgewertet. Die Analysearten Snapshot und TLOVR unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten und der Definition des virologischen Ansprechens/ Versagens. Da diese unterschiedlichen Auswertungsarten in der Nutzenbewertung zu Dolutegravir nicht zu relevanten Abweichungen in den Ergebnissen der Metaanalyse zu diesem Endpunkt führten, werden auch in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen.

Für den Endpunkt virologisches Ansprechen wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI festgestellt.

[2] CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (no. RR-17).
[3] Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

*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 HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für den Endpunkt CD4-Zellzahl war auf Basis der vorliegenden Daten kein indirekter Vergleich über den Brückenkomperator DRV/r möglich, sodass hier keine metaanalytische Zusammenfassung der beiden adjustierten indirekten Vergleiche erfolgen konnte.

Für die CD4-Zellzahl zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomperator EFV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

Lebensqualität

In den Studien 007, 018, 021, SINGLE, SPRING-1 und FLAMINGO wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Damit ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI festgestellt.

Für den Endpunkt spezifische UEs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers sowohl im Dossier als auch im Stellungnahmeverfahren unvollständige Auswertungen vorgelegt, die für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Damit lassen sich für diesen Endpunkt weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile von DOR gegenüber DTG ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Doravirin zur Behandlung therapienaiver erwachsener HIV-1-infizierter Patientinnen und Patienten, wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) und mit DTG in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren EFV und DRV/r vorgelegt. Aus den beiden adjustierten indirekten Vergleichen ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG nicht belegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für DOR gegenüber DTG.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pifeltro® mit dem Wirkstoff Doravirin (DOR). DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind und b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

In den zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen 007, 018 und 021 erfolgte jeweils keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR wurden insgesamt sechs RCTs für zwei adjustierte indirekte Vergleiche von DOR

in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) mit Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir, geboostert mit Ritonavir (DRV/r) vorgelegt. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird über den Brückenkomparator EFV mit jeweils zwei Studien für DOR bzw. DTG sowie ein weiterer adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator DRV/r mit jeweils einer Studie für DOR bzw. DTG durchgeführt.

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der sechs Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingesetzten Brückenkomparatoren EFV und DRV/r hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.

Aus den beiden adjustierten indirekten Vergleichen ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG nicht belegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für DOR gegenüber DTG.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für therapieerfahrene erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten ein Zusatznutzen für DOR daher nicht belegt.

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

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Auf Grundlage der Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI)[4] geht der pharmazeutische Unternehmer von 3200-3500 neu infizierten Patientinnen und Patienten (Schätzungen der Inzidenz im Jahr 2017) sowie von geschätzten 3000-9300 diagnostizierten Patientinnen und Patienten, jedoch zum Jahresende 2017 noch nicht mit einer antiretroviralen Therapie (ART) behandelten Patientinnen und Patienten, aus. Die 3.000 bis 9.300 Patientinnen und Patienten ergeben sich aus 69.000 bis 80.900 Patientinnen und Patienten mit HIV-Diagnose und 66.000 bis 71.600 mit einer ART. Die bisher nicht diagnostizierten Patientinnen und Patienten (11.400) werden in der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers nicht berücksichtigt.

Ausgehend von drei deutschen Kohortenstudien weisen laut pharmazeutischem Unternehmer 2,6 % der Patientinnen und Patienten Primärresistenzen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Doravirin nicht infrage.

Unter der Annahme, dass 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen ca. 5.260-10.859 therapienaive Erwachsene GKV-Patienten für die Gabe von Doravirin infrage.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert-Koch-Institut (RKI)[4] geht der pharmazeutische Unternehmer von 66.000 bis 71.600 Patientinnen und Patienten mit einer antiretroviraler Therapie (ART) aus.

Ausgehend von drei deutschen Kohortenstudien weisen laut pharmazeutischem Unternehmer 2,6 bis 11,4 % der Patientinnen und Patienten Resistenzmutationen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Doravirin nicht infrage.

Unter der Annahme, dass ca. 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 52.538 bis 62.804 Patienten für die Gabe von Doravirin in Betracht.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Annahmen zu den Resistenzhäufigkeiten bestehen Unsicherheiten. Des Weiteren ist nicht klar, inwieweit die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind. Demzufolge stellt die angegebene Patientenzahl eine Überschätzung dar.

[4] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 47/2018.

## 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 Pifeltro® (Wirkstoff: Doravirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Mai 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Doravirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1 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 Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Pifeltro® ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen. Auch Dolutegravir und Rilpivirin müssen zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingenommen werden. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen 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 (Nevirapin) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc).

Da sich für beide Patientenpopulationen die Sockeltherapie, mit welcher Doravirin anzuwenden ist, nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Sockeltherapie unterscheidet, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für die Sockeltherapie entsprechend.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2019).

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/ Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Doravirin | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Patientenpopulation a) | | | | |
| Rilpivirin | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Dolutegravir | kontinuierlich, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Patientenpopulation b) | | | | |
| Nevirapin | kontinuierlich, 2 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Maraviroc | kontinuierlich, 2 x täglich | 365 | 1 | 365 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behand-lungstag | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behand-lungs-tage/ Patient/ Jahr | Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Doravirin | 100 mg | 100 mg | 1 x 100 mg | 365 | 365 x 100 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Patientenpopulation a) | | | | | |
| Rilpivirin | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 365 | 365 x 25 mg |
| Dolutegravir | 50 mg | 50 mg | 1 x 50 mg | 365 | 365 x 50 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behand-lungstag | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behand-lungs-tage/ Patient/ Jahr | Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Patientenpopulation b) | | | | | |
| Nevirapin | 200 mg | 400 mg | 2 x 200 mg | 365 | 730 x 200 mg |
| Maraviroc | 300 mg | 600 mg | 2 x 300 mg | 365 | 730 x 300 mg |

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie | Packungs-größe | Kosten (Apotheken-abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Doravirin | 90 FTA | 2.042,96 € | 1,77 € | 113,40 € | 1.927,79 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Patientenpopulation a) | | | | | |
| Dolutegravir | 90 FTA | 2.134,88 € | 1,77 € | 0,00 € | 2.133,11 € |
| Rilpivirin | 30 FTA | 374,22 € | 1,77 € | 0,00 € | 372,45 € |
| Patientenpopulation b) | | | | | |
| Maraviroc | 60 FTA | 1.073,00 € | 1,77 € | 58,80 € | 1.012,43 € |
| Nevirapin | 120 TAB | 267,63 € | 1,77 € | 13,34 € | 252,52 € |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, TAB = Tabletten | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

## 3. 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Doravirin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Januar 2019 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 Doravirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2019 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 24. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

**Zeitlicher Beratungsverlauf**

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|---|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Dezember 2017 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie |
| AG § 35a | 22. Mai 2019 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. Mai 2019 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 5. Juni 2019<br>19. Juni 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. Juni 2019 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 4. Juli 2019 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken