

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Doravirin (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion,
12 bis < 18 Jahre)

Vom 20. Oktober 2022

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	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

Der Wirkstoff Doravirin (Pifeltro) wurde am 15. Januar 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 7. April 2022 hat Pifeltro die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. April 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Doravirin mit dem neuen Anwendungsgebiet (HIV-Infektion, Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 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 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 Methoden¹ 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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Dolutegravir oder
- Atazanavir/Ritonavir oder
- Darunavir/Ritonavir oder
- Elvitegravir/Cobicistat

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

- b) therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und 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.

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 HIV bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe sind:

Proteaseinhibitoren (PI): Lopinavir, Atazanavir, Ritonavir, Tipranavir, Darunavir, Fosamprenavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Lamivudin, Zidovudin, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil, Tenofoviralfenamid

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

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

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

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren:

Cobicistat (*Beschluss vom 1. Oktober 2020*)

Dolutegravir/Lamivudin (*Beschluss vom 06. Februar 2020*)

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) (*Beschluss vom 5. Juli 2018*)

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (*Beschluss vom 3. Mai 2018*)

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (*Beschluss vom 16. März 2018*)

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (*Beschluss vom 5. Januar 2017*)

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (*Beschluss vom 3. November 2016*)

Rilpivirin (nAWG) (*Beschluss vom 16. Juni 2016*)

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (*Beschluss vom 16. Juni 2016*)

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (*Beschluss vom 19. März 2015*)

Dolutegravir (*Beschluss vom 7. August 2014*)

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der systematischen Literaturrecherche wurden die Leitlinie der World Health Organization von 2018² sowie deren Aktualisierung von 2019³ und die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen von 2019⁴ identifiziert.

Trotz methodischer Einschränkungen hat die S2k-Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert. Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HIV-1 bildet ausschließlich die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie die Resistenzsituation im deutschen Versorgungskontext ab. Zudem stimmen die schriftlichen Äußerungen der beteiligten Fachgesellschaften und die Aussagen der klinischen Fachexperten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die einzelnen Alterskategorien mit den Empfehlungen der S2k-Leitlinie überein. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird deshalb die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie herangezogen.

² **World Health Organization (WHO)**. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidance [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2018.

³ **World Health Organization (WHO)**. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens: policy brief [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2019.

⁴ **Deutsch-Österreichische Leitlinien** zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen [online]. AWMF-Registernummer 048-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019.

Sowohl bei therapienaiven, als auch bei therapieerfahrenen Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HIV-1-Infektion ist die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel, hier insbesondere die altersgerechte Anwendung, zu beachten.

Therapienaive Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren

Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen-Transkriptase Tenofovir-disoproxil bzw. Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, für die umfangreich publizierte Daten vorliegen. Tenofovir-disoproxil soll bei nicht-vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren jedoch nur angewendet werden, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Tenofovir-disoproxil kommt daher bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren nicht in Frage. In der Gesamtschau werden auf Basis der vorliegenden Evidenz im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tenofovirafenamid plus Emtricitabin, Abacavir plus Lamivudin und Abacavir plus Emtricitabin als gleichermaßen zweckmäßige NRTI-Backbones erachtet.

Als gleichermaßen zweckmäßige Kombinationspartner für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden auf Basis der vorliegenden Evidenz die mit Ritonavir geboosterten Proteininhibitoren Atazanavir oder Darunavir und der mit Cobicistat geboosterte Integraseinhibitor Elvitegravir sowie der Integraseinhibitor Dolutegravir bestimmt. Die festgelegte 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 Wirkstoffe Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, Elvitegravir/Cobicistat und Dolutegravir als Kombinationspartner ist durch Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet.

Insgesamt wird für therapienaive Jugendliche mit HIV im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen, Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin jeweils in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir oder Elvitegravir/Cobicistat oder Dolutegravir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Therapieerfahrene Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Jugendliche ergab die Evidenzrecherche für die Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre, dass nach einer oder mehreren Vortherapien in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle 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 möglich. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

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 wie folgt bewertet:

Sowohl für therapienaive als auch therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, ist ein Zusatznutzen von Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit HIV-Infektion keine direkt vergleichenden Daten von Doravirin gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die laufende einarmige, zulassungsbegründende und in zwei Kohorten durchgeführte Studie IMPACT 2014 vor.

In Kohorte 1 erhielten 9 virologisch supprimierte Jugendliche Doravirin zusätzlich zu ihrer antiretroviralen Therapie. Es erfolgte eine Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bis Tag 14. In Kohorte 2 erhielten 43 vorbehandelte und 2 therapienaive Jugendliche Doravirin in Fixkombination mit Lamivudin und Tenofoviridisoproxil einmal täglich über 96 Wochen. Dabei wurden als Endpunkte die unerwünschten Ereignisse zu Woche 24, 48 und 96 erhoben.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie IMPAACT 2014 sowohl für therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, als auch für therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Doravirin (Pifeltro®).

Doravirin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt, für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin jeweils in Kombination mit Dolutegravir oder Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir oder Elvitegravir/Cobicistat bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend die zulassungsbegründende, einarmige Studie IMPAACT 2014 vor. Diese Studie ist für die vorliegende

Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Doravirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Insgesamt wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Doravirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

b) therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend die zulassungsbegründende, einarmige Studie IMPAACT 2014 vor. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Doravirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Insgesamt wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Doravirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut geht der pharmazeutische Unternehmer von 146 – 154 Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren in Deutschland aus. Der pharmazeutische Unternehmer grenzt diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die Resistenzen gegenüber NNRTI (3,9 %) aufweisen. Unter der Annahme, dass ca. 88,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 11 therapie-naive Jugendliche und 123 bis 131 vorbehandelte Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren für die Gabe von Doravirin in Betracht.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insbesondere aufgrund der Nicht-Berücksichtigung der Sterblichkeit, einer Unterschätzung des Anteils der vorbehandelten Patientinnen und Patienten und einer Überschätzung der ermittelten Anteilswerte zur Resistenzlage als unsicher anzusehen.

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: 5. Oktober 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Doravirin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2022).

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

Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der patientenindividuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen zu einer kostenintensiven Therapie angegeben.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Doravirin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren				
<i>Dolutegravir oder Atazanavir/ Ritonavir oder Darunavir/ Ritonavir oder Elvitegravir/ Cobicistat jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie (Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid + Emtricitabin)</i>				
Dolutegravir				
Dolutegravir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Atazanavir/ Ritonavir				
Atazanavir	Kontinuierlich,	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x täglich			
Ritonavir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Darunavir/ Ritonavir				
Darunavir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ritonavir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Elvitegravir/ Cobicistat				
Elvitegravir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Cobicistat	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
b) Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren				
<i>Patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe</i>				
Nevirapin	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Enfuvirtid	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße eines Kindes ab 12 Jahren: 1,56 m, durchschnittliches Körpergewicht 47,1 kg; durchschnittliche Körpergröße eines Jugendlichen zwischen 17 und unter 18 Jahren: 1,74 m, durchschnittliches Körpergewicht 67,0 kg).⁵

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Doravirin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Therapie-naive Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren					
<i>Dolutegravir oder Atazanavir/ Ritonavir oder Darunavir/ Ritonavir oder Elvitegravir/ Cobicistat jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie (Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin oder Tenofovirafenamid + Emtricitabin)</i>					
Dolutegravir					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Atazanavir/ Ritonavir					
Atazanavir	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg
Ritonavir	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Darunavir/ Ritonavir					
Darunavir	800 mg	800 mg	1 x 800 mg	365	365 x 800 mg
Ritonavir	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Elvitegravir/ Cobicistat					
Elvitegravir	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Cobicistat	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
b) Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren					
<i>Patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe</i>					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Enfuvirtid	90 mg	180 mg	2 x 90 mg	365	730 x 90 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Derzeit ist Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat nur als Kombinationsarzneimittel mit Emtricitabin/Tenofovirafenamid bzw. Tenofoviridisoproxil auf dem deutschen Markt verfügbar. Eine Darstellung der Kosten des einzelnen Wirkstoffs ist daher nicht möglich.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Doravirin 100 mg	90 FTA	1 695,31 €	1,77 €	93,53 €	1 600,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren					
Atazanavir 300 mg	60 HKP	800,22 €	1,77 €	37,44 €	761,01 €
Darunavir 800 mg ⁶	90 FTA	1 020,02 €	1,77 €	79,79 €	938,46 €
Dolutegravir 50 mg	90 FTA	2 135,18 €	1,77 €	0,00 €	2 133,41 €
Enfuvirtid 90 mg	60 PLI	2 350,00 €	1,77 €	137,91 €	2 210,32 €
Elvitegravir/Cobicistat	<i>nicht auf dem deutsche Markt verfügbar</i>				
b) Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren					
Nevirapin 200 mg	120 TAB	267,21 €	1,77 €	12,73 €	252,71 €
Ritonavir 100 mg	90 FTA	112,54 €	1,77 €	4,81 €	105,96 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, PLI = Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

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.

⁶ Festbetrag

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Doravirin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Doravirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,

AG § 35a	14. September 2022 5. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken