

# 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/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (neues  
Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre)

Vom 20. Oktober 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	6
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>11</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 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**

Die Wirkstoffkombination Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo) wurde am 15. Januar 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 28. März 2022 hat Delstrigo 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 22. 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 zur Wirkstoffkombination Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 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](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 Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 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/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo) gemäß Fachinformation**

Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen.

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

Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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, Lamivudin oder Tenofoviridisoproxil nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil:

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.

---

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

### 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 2018<sup>2</sup> sowie deren Aktualisierung von 2019<sup>3</sup> und die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen von 2019<sup>4</sup> 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.

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 zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel, hier insbesondere die altersgerechte Anwendung, ist zu beachten.

---

<sup>2</sup> **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.

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

<sup>4</sup> **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.

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/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil wie folgt bewertet:

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, Lamivudin oder Tenofoviridisoproxil nachgewiesen worden sind, ist ein Zusatznutzen Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 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/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 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 therapie-naive 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 IMPACT 2014 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, Lamivudin oder Tenofoviridisoproxil 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 die Wirkstoffkombination Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo®).

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil ist angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer legt 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 seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 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, bei denen ein Therapiewechsel vollzogen wird (37,7 – 40,3 %), bei denen ein Therapiewechsel aufgrund von Toxizität vollzogen wird (30,9 – 40,3 %) und die Resistenzen gegenüber NRTI (5,3 – 12,9 %) oder NNRTI (3,9 %) aufweisen. Unter der Annahme, dass ca. 88,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 11 bis 21 vorbehandelte Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren für die Gabe von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil in Betracht.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt insbesondere aufgrund der Nicht-Berücksichtigung der Sterblichkeit, von Unsicherheiten des Anteils von Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel, einer Unterschätzung des Anteils der vorbehandelten Patientinnen und Patienten und einer Überschätzung der ermittelten Anteilswerten 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 Delstrigo (Wirkstoff: Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Oktober 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delstrigo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delstrigo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 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).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen zwischen 12 und unter 18 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 (Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin).

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie<sup>5</sup> werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

### 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Doravirin/Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil</b>				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin</b>				
Enfuvirtid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich,	365	1	365

<sup>5</sup> Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2017)



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
	1 x täglich			

### 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).<sup>6</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Doravirin/ Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	100 mg/300 mg/245 mg	100 mg/ 300 mg/ 245 mg	1 x 100 mg/300 mg/245 mg	365	365 x 100 mg/ 300 mg/ 245 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil</b>					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
<b>Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin</b>					
Enfuvirtid	90 mg	180 mg	2 x 90 mg	365	730 x 90 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 25 mg

<sup>6</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packunggröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Doravirin 100 mg /Lamivudin 300 mg/ Tenofoviridisoproxil 245 mg	90 FTA	2 433,88 €	1,77 €	135,71 €	2 296,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abacavir 300 mg	180 FTA	1.107,33 €	1,77 €	52,01 €	1.053,55 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,71 €	1,77 €	16,14 €	284,80 €
Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviridisoproxil 245 mg <sup>7</sup>	90 FTA	200,19 €	1,77 €	14,94 €	183,48 €
Enfuvirtid 90 mg	60 PLI	2 350,00 €	1,77 €	137,91 €	2 210,32 €
Nevirapin 200 mg	120 TAB	267,21 €	1,77 €	12,73 €	252,71 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 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

<sup>7</sup> Festbetrag

berücksichtigen.

### **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 festgelegt.

Am 22. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 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/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 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 5. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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 05. 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