



**Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid**

Beschluss vom: 16. März 2018 / 7. Juni 2018 gültig: unbefristet  
In Kraft getreten am: 16. März 2018 / 7. Juni 2018  
BAnz AT 03.05.2018 B3 / BAnz AT 25.06.2018 B3

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21.09.2017):**

Symtuza ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen.

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

a) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

oder

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

a) Therapie-naive Erwachsene

Es liegen keine Daten vor.

b) Therapie-naive Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

c) Therapieerfahrene Erwachsene

**Vergleich der Therapieregime Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vs. geboosterte Proteaseinhibitoren (bPI)<sup>1</sup> plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil [Studie EMERALD]<sup>2</sup>**

Endpunktkategorie Endpunkt	Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid		geboosterter Proteaseinhibitor plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid vs. bPI plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität</b>					
Gesamtmortalität	763	0 (0)	378	0 (0)	n.a.
<b>Morbidität</b>					
AIDS-definierende Ereignisse (WHO- Klasse 4)	763	0 (0)	378	0 (0)	n.a.

<sup>1</sup> Bestehend aus folgenden Wirkstoffkombinationen: Darunavir/Cobicistat, Darunavir/Ritonavir, Atazanavir/Cobicistat, Atazanavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir

<sup>2</sup> Die Studie EMERALD schloss vorrangig Patienten ein, bei denen keine Umstellungsindikation aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen vorlag

Endpunktkategorie Endpunkt	Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid		geboosterter Proteaseinhibitor plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid vs. bPI plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Virologisches Ansprechen (< 50 RNA Kopien/ml) <sup>a</sup>	763	724 (94,9)	378	354 (93,7)	MD <sup>c</sup> 1,01 [0,98; 1,05]; p = 0,420
CD4-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	763	Änderung zu W48; MW (SE) 18,69 (7,22) <sup>c</sup>	378	Änderung zu W48; MW (SE) 4,91 (9,07) <sup>c</sup>	MD <sup>c</sup> 13,78 [-4,89; 32,45]; p = 0,148
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Keine verwertbaren Daten</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
Gesamtrate UE	763	624 (81,8)	378	310 (82,0)	
SUE	763	34 (4,5)	378	18 (4,8)	0,94 [0,54; 1,63]; p = 0,866 <sup>b</sup>
schwere UE (DAIDS Grad 3–4)	763	51 (6,7)	378	30 (7,9)	0,84 [0,55; 1,30]; p = 0,454 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	763	10 (1,3)	378	4 <sup>d</sup> (1,1) <sup>e</sup>	1,24 [0,39; 3,92]; p = 0,745 <sup>b</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <sup>e</sup>	763	204 (26,7)	378	75 (19,8)	1,35 [1,07; 1,70]; p = 0,011 <sup>b</sup>
Diarrhoe <sup>f</sup>	763	60 (7,9)	378	15 (4,0)	
Abdominalschmerz <sup>f</sup>	763	29 (3,8)	378	7 (1,9)	
Erbrechen <sup>f</sup>	763	22 (2,9)	378	3 (0,8)	
Übelkeit <sup>f</sup>	763	21 (2,8)	378	7 (1,9)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes <sup>e</sup>	763	116 (15,2)	378	38 (10,1)	1,51 [1,07; 2,14]; p = 0,017 <sup>b</sup>
Ausschlag <sup>f</sup>	763	23 (3,0)	378	4 (1,1)	
Erkrankungen des Nervensystems <sup>e</sup>	763	116 (15,2)	378	35 (9,3)	1,64 [1,15; 2,35]; p = 0,005 <sup>b</sup>
Kopfschmerzen <sup>f</sup>	763	58 (7,6)	378	16 (4,2)	

Endpunktkategorie Endpunkt	Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid		geboosterter Proteaseinhibitor plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid vs. bPI plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

verwendete Abkürzungen:

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); bPI: geboosterter Proteaseinhibitor; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W48: Woche 48

a: Auswertung gemäß FDA-Snapshot Algorithmus

b: Berechnung durch IQWiG: Unbedingter exakter Test

c: Berechnung durch IQWiG: Veränderung Ausgangswert bis Woche 48, Mittelwert Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Kovariablen Baselinewert CD4-Zellzahl, bPI bei Screening und Behandlung

d: Korrektur des IQWiG, führt zu Diskrepanz zur Angabe in Modul 4A des pharmazeutischen Unternehmers, dort N = 5

e: Systemorganklasse (SOC)

f: Bevorzugter Begriff (PT)

d) Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

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

a) Therapienaive Erwachsene

ca. 11.700

b) Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 20

c) Therapieerfahrene Erwachsene

ca. 50.200

d) Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 130

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Symtuza® (Wirkstoff: Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 2018):

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektionen erfahrene Fachärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Therapie	Jahrestherapiekosten
<b>Patientengruppe a) Therapienaive Erwachsene</b>	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	15.395,13 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rilpivirin , Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	5.336,50 €
Rilpivirin, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	12.347,34 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	10.960,14 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	9.455,97 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	16.466,81 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14.317,77 €
<b>Patientengruppe b) Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren</b>	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	15.395,13 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rilpivirin, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	12.347,34 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	10.960,14 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	16.466,81 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14.317,77 €
<b>Patientengruppe c) Therapieerfahrene Erwachsene</b>	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	15.395,13 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Individuelle antiretrovirale Therapie <sup>3</sup>	3.340,75 € - 20.133,77 €
<b>Patientengruppe d) Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren</b>	

<sup>3</sup> Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Efavirenz + Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin / Tenofoviralfenamid) angegeben.

Therapie	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel	
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	15.395,13 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Individuelle antiretrovirale Therapie <sup>3</sup>	7.714,72 € - 20.133,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt