

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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirala fenamid

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juni 2016 (BAnz AT 06.07.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wie folgt ergänzt:**

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Beschluss vom: 16. Juni 2016

In Kraft getreten am: 16. Juni 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 19. November 2015]:

Genvoya wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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 Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

¹ Fachinformation zu Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (Genvoya®), Stand: Februar 2016

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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 Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Ereignisanteil	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	1 (0,2)	432	1 (0,2)	POR: 0,99 [0,06; 15,90]; 0,996
292-0111	431	1 (0,2)	435	2 (0,5)	POR: 0,52 [0,05; 4,99]; 0,569
Gesamt					POR: 0,67 [0,12; 3,88]; 0,657
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	2 (0,6)	348	1 (0,3)	POR: 1,93 [0,20; 18,61]; 0,570
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					POR: 0,35 [0,02; 6,12]; 0,471
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	8 (1,8)	432	3 (0,7)	2,65 [0,71; 9,92] ^b ; k. A.

² IQWiG Dossierbewertung A15-61, Version 1.0, Stand: 30.03.2016

292-0111	431	8 (1,9)	435	8 (1,8)	1,01 [0,38; 2,66] ^b ; k. A.		
Gesamt					1,47 [0,58; 3,70]; 0,415 ^c		
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
236-0102	352	1 (0,3)	348	8 (2,3)	0,12 [0,02; 0,98]; k. A.		
Adjustierter indirekter Vergleich ^d : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					11,88 [1,23; 114,99]; 0,033		
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)							
<u>Snapshot^e</u>							
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
292-0104	435	388 (89,2)	432	381 (88,2)	1,01 [0,96; 1,06]; 0,642		
292-0111	431	362 (84,0)	435	358 (82,3)	1,02 [0,96; 1,08]; 0,506		
Gesamt					1,01 [0,98; 1,05]; 0,437		
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
236-0102	352	287 (81,5)	348	293 (84,2)	0,97 [0,91; 1,04]; 0,350		
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					1,05 [0,97; 1,13]; 0,233		
Endpunktkategorie	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF			EVG/COBI/FTC/TDF			Gruppenunterschied
Endpunkt							
Vergleich							
Studie							
(96 Wochen)							
	N^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW^g (SD)	N^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW^g (SD)	MD [95%-KI]; p-Wert
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)							
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
292-0104	432	437 (223,7)	276 (202,7)	431	426 (212,3)	266 (208,8)	10,00 [-17,46; 37,46]; 0,475
292-0111	427	414 (206,8)	271 (187,0)	432	431 (226,8)	250 (183,7)	21,00 [-3,79; 45,79] 0,097
Gesamt							16,06 [-2,34; 34,46]; 0,087
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
236-0102	352	382 (170,2)	247 (188,3)	348	391 (188,6)	278 (212,4)	-31,00 [-60,75; -1,25]; 0,041
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					47,06 [12,08; 82,04]; 0,008		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben					
Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Ereignisanteil	RR [95%-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	410 (94,3)	432	410 (94,9)	-
292-0111	431	397 (92,1)	435	413 (94,9)	-
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	342 (97,2)	348	337 (96,8)	-
SUE					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	54 (12,4)	432	47 (10,9)	1,14 [0,79; 1,65]; 0,482
292-0111	431	43 (10,0)	435	40 (9,2)	1,08 [0,72; 1,63]; 0,696
Gesamt					1,12 [0,85; 1,47]; 0,433
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	33 (9,4)	348	56 (16,1)	0,58 [0,39; 0,87]; 0,009
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					1,91 [1,18; 3,12]; 0,009
UE Schweregrad 3 und 4^b					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	55 (12,6)	432	41 (9,5)	1,33 [0,91; 1,95]; 0,141
292-0111	431	51 (11,8)	435	60 (13,8)	0,86 [0,61; 1,22]; 0,389
Gesamt	Heterogenität:		Q = k.A.; df = k.A.; p = 0,095; I ² = 64,1%		
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	51 (14,5)	348	61 (17,5)	0,83 [0,59; 1,16]; 0,274

Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>						- ⁱ
Abbruch wegen UE						
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
292-0104	435	5 (1,1)	432	11 (2,5)	0,45 [0,16; 1,29]; 0,137	
292-0111	431	5 (1,2)	435	9 (2,1)	0,56 [0,19; 1,66]; 0,296	
Gesamt					0,50 [0,24; 1,07]; 0,073	
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
236-0102	352	24 (6,8)	348	17 (4,9)	1,40 [0,76; 2,55]; 0,279	
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					0,36 [0,14; 0,94]; 0,038	
Erkrankung des Nervensystems (SOC)						
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
292-0104	435	111 (25,5)	432	108 (25,0)	1,02 [0,81; 1,28]; 0,861	
292-0111	431	140 (32,5)	435	136 (31,3)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,701	
Gesamt					1,03 [0,89; 1,20]; 0,684	
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
236-0102	352	159 (45,2)	348	112 (32,2)	1,40 [1,16; 1,70]; < 0,001	
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					0,73 [0,58; 0,94]; 0,013	
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)						
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
292-0104	435	103 (23,7)	432	116 (26,9)	0,88 [0,70; 1,11]; 0,283	
292-0111	431	117 (27,1)	435	121 (27,8)	0,98 [0,79; 1,21]; 0,825	
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,370	
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
236-0102	352	179 (50,9)	348	138 (39,7)	1,28 [1,09; 1,51]; 0,003	
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					0,73 [0,58; 0,91]; 0,006	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	130 (29,9)	432	117 (27,1)	1,10 [0,89; 1,36]; 0,361
292-0111	431	132 (30,6)	435	141 (32,4)	0,94 [0,78; 1,15]; 0,572
Gesamt					1,02 [0,87; 1,18]; 0,839
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	147 (41,8)	348	111 (31,9)	1,31 [1,08; 1,59]; 0,007
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					0,78 [0,61; 0,99]; 0,046
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	225 (51,7)	432	235 (54,4)	0,95 [0,84; 1,08]; 0,430
292-0111	431	238 (55,2)	435	238 (54,7)	1,01 [0,89; 1,14]; 0,881
Gesamt					0,98 [0,90; 1,07]; 0,661
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	188 (53,4)	348	211 (60,6)	0,88 [0,77; 1,00]; 0,054
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					1,11 [0,95; 1,30]; 0,176
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	30 (6,9)	432	36 (8,3)	0,83 [0,52; 1,32]; 0,426
292-0111	431	35 (8,1)	435	58 (13,3)	0,61 [0,41; 0,91]; 0,015
Gesamt					0,69 [0,51; 0,94]; 0,018
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	34 (9,7)	348	42 (12,1)	0,80 [0,52; 1,23]; 0,307
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					0,87 [0,51; 1,46]; 0,590
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)(SUE)					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					

292-0104	435	25 (5,7)	432	17 (3,9)	1,46 [0,80; 2,67]
292-0111	431	18 (4,2)	435	12 (2,8)	1,51 [0,74; 3,10]
Gesamt					1,48 [0,93; 2,35]; 0,094
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	10 (2,8)	348	26 (7,5)	0,38 [0,19; 0,78]
Adjustierter indirekter Vergleich ^d : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					3,90 [1,67; 9,12]; 0,002
<p>Verwendete Abkürzungen: AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; bzw.: beziehungsweise; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; POR: Peto-Odds-Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>a: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691].</p> <p>b: Berechnung durch IQWiG</p> <p>c: Berechnung durch IQWiG, Meta-Analyse</p> <p>d: Berechnung durch IQWiG, adjustierter Vergleich nach Bucher [Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691].</p> <p>e: berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 631 bis 714 (Studie 236-0102) und Tag 630 bis 713 (Studie 292-0104 und Studie 292-0111); liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff: 29.02.2016]].</p> <p>f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>g: LOCF-Auswertung</p> <p>h: Einteilung basiert auf der "Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities"</p> <p>i: Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs aufgrund von Heterogenität im Vergleich EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF nicht sinnvoll interpretierbar. Aus adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine der Studien 292-0104 und 292-0111 berücksichtigt wurde, ergeben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.</p>					

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

Es liegen keine Daten vor

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Studie 292-0109³

Endpunktkategorie Endpunkt (48 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Ereignisanteil	RR [95%-KI]; p-Wert ^a		
Mortalität							
Gesamtmortalität	959	4 (0,4)	477	0 (0)	4,48 [0,24; 83,06]; 0,175		
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	959	26 (2,7) ^b	477	18 (3,8) ^b	0,72 [0,40; 1,30] ^c ; 0,310		
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)							
Snapshot ^d	959	932 (97,2)		477	444 (93,1)		1,04 [1,02; 1,07]; 0,002
Ersetzungs- strategie ^e	959	(97,9)		477	(97,2)		1,01 [0,99; 1,03]; 0,413
	N^f	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderun g Studien ende MW^g (SD)	N^f	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderun g Studien- ende MW^g (SD)	MD [95%-KI]; p-Wert
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/μl)	958	701 (261,8)	34 (164,5)	476	689 (248,0)	23 (158,1)	11,0 ^h [-6,61; 28,61]; 0,221
EQ-5D VAS	876 ⁱ	87,9 (12,62)	-0,5 (5,88)	424 ⁱ	87,4 (13,81)	0,3 (15,15)	-0,80 [-2,46; 0,86]; 0,345
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF - 36							
- <u>körperlicher Summenscore</u>	907 ⁱ	55,1 (6,55)	-0,5 (5,88)	440 ⁱ	55,1 (6,61)	-0,5 (6,84)	0,00 [-0,74; 0,74]; > 0,999
- <u>psychischer Summenscore</u>	907 ⁱ	51,0	-0,2 (9,01)	440 ⁱ	51,2 (10,49)	-1,7 (9,26)	1,50 [0,45; 2,55]; 0,005
							Hedges`g 0,16 [0,05; 0,28]

³ Die Studie GS-US-292-0109 schloss überwiegend Patienten ein, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag (z.B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen)

Endpunktkategorie Endpunkt (48 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Ereignisanteil	
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE	959	828 (86,3)	477	399 (83,6)	-
SUE	959	65 (6,8)	477	35 (7,3)	0,92 [0,62; 1,37]; 0,736
UE Schweregrad 3 und 4	959	84 (8,8)	477	54 (11,3)	0,77 [0,56; 1,07]; 0,128
Abbruch wegen UE	959	9 (0,9)	477	12 (2,5)	0,37 [0,16; 0,88]; 0,019
Erkrankung des Nervensystems (SOC)	959	199 (20,8)	477	60 (12,6)	1,65 [1,26; 2,15]; <0,001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	959	161 (16,8)	477	94 (19,7)	0,85 [0,68; 1,07]; 0,182
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewe- bes (SOC)	959	166 (17,3)	477	75 (15,7)	1,10 [0,86; 1,41]; 0,465
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts (SOC)	959	312 (32,5)	477	136 (28,5)	1,14 [0,96; 1,35]; 0,128
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	959	71 (7,4)	477	34 (7,1)	1,04 [0,70; 1,54]; 0,891
<p>Ergebnisse aus Studie 292-0109, RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz)</p> <p>Verwendete Abkürzungen: ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>a: Berechnung durch IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574])</p> <p>b: Vom pU wurden in Modul 4 A des Dossiers nur 16 Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm mit (mindestens) einem AIDS-definierenden Ereignis und 9 Patienten im Arm der Fortführung der</p>					

bisherigen Therapie angegeben.

c: Berechnung durch IQWiG, asymptotisch

d: berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 294 bis 377; liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff: 29.02.2016]].

e: IQWiG-Berechnung: für Patienten, die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben und dabei einen zuletzt beobachteten Wert HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml haben, wurde in beiden Therapiearmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit des jeweiligen Therapiearms – ohne Berücksichtigung dieser Patienten – erreichen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.]) angepasst; p-Wert asymptotisch.

f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

g: LOCF-Auswertung

h: Differenz adjustierter Mittelwerte (95 %-KI, p-Wert) aus einer ANOVA der ITT-Population; der adjustierte Mittelwert ist die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl von Baseline bis Woche 48 in jedem Studienarm mit der Kovariable Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF).

i: Anzahl der Patienten in der Safety Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

j: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

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

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene und
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 12300

- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 44500

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 Genvoya® (Wirkstoffkombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrenem Arzt erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	13.160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART ⁴)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	10.107,38 €
Efavirenz, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	11.799,88 €
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	13.808,23 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	12.603,01 €
Dolutegravir /Abacavir/Lamivudin	15.123,09 €
Dolutegravir, Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	17.829,40 €

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	13.160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART ⁴)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	10.107,38 €

Jahrestherapiekosten:

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	

⁴ Antiretrovirale Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	13.160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵	
Individuelle antiretrovirale Therapie	10.107,38 € - 21.496,35 €

Jahrestherapiekosten:

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	13.160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵	
Individuelle antiretrovirale Therapie	10.107,38 € - 17.413,34 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juni 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁵Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne einer kostengünstigen (Efavirenz, Abacavir, Lamivudin) und einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil für Erwachsene bzw. für Jugendliche ab 12 Jahren Raltegravir, Abacavir, Lamivudin).