

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 – Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Vom 3. November 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 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 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wie folgt ergänzt:**

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Beschluss vom: 3. November 2016

In Kraft getreten am: TT. MM JJJJ

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. April 2016):

Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.¹

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

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin

in Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:

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 einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

¹ Fachinformation zu Emtricitabin, Tenofoviralfenamid (Descovy®), Stand: April 2016

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 einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Es liegen keine relevanten Daten vor.

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

Es liegen keine relevanten Daten vor.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Studien 292-0109 und 311-1089³

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (48 Wochen)	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner		FTC/TDF + 3. Kombinationspartner		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner)
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Ereignisanteil	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
292-0109	306	2 (0,7)	153	0 (0)	2,51 [0,12; 51,92];0,552
311-1089	333	1 (0,3)	330	0 (0)	2,97 [0,12; 72,72];0,504
Gesamt ^b					2,72 [0,30; 24,52];0,373
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
292-0109	306	5 ^c (1,6 ^c) ^d	153	4(2,6 ^c) ^d	0,63 [0,17; 2,29] ^c ; 0,512 ^e AD: 1
311-1089	333	6 (1,8 ^c) ^d	330	3 (0,9)	1,98 [0,50;7,86] ^c ; 0,530 ^e

² IQWiG - Dossierbewertung A-16-30, Version 1.1, Stand: 29.09.2016

³ Die Studien GS-US-292-0109 (292-0109) und GS-US-311-1089 (311-1089) schlossen überwiegend Patienten ein, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag (z.B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen).

Gesamt ^f						1,09 [0,35; 3,37]; 0,885	
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)							
Snapshot^g							
292-0109	306	301 (98,4)	153	149 (97,4)	1,01 [0,98; 1,04]; 0,509		
311-1089	333	314 (94,3)	330	307 (93,0)	1,01 [0,97; 1,05]; 0,504		
Gesamt ^b						1,01 [0,99; 1,04]; 0,353	
Missing = Failure^h							
292-0109	306	k.A.	153	k.A.	k.A.		
311-1089	333	319 (95,8)	330	314 (95,2)	1,01 [0,97;1,04] ^c ; 0,753 ^e		
Gesamt ^b						k.A.	
Missing = Excluded^h							
292-0109	306	k.A.	153	k.A.	k.A.		
311-1089	319	319 (100)	319	314 (98,4)	1,02 [1,00; 1,03] ^c ;0,026 ^e	AD: 1,6 %	
Gesamt ^b						k.A.	
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TDF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TAF vs. FTC/TDF (3. Kombinationspartner ^a)		
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)							
	Nⁱ	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW^j (SD)	Nⁱ	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderun g Studien- ende MW^j (SD)	MD [95%-KI]; p-Wert
292-0109	306	727 (281,2)	26 (178,1)	153	717 (252,9)	34 (169,3)	-8,00 [-41,43; 25,43]; 0,639
311-1089	333	691 (272,6)	13 (173,1)	330	667 (272,3)	19 (152,3)	-6,00 [-30,81; 18,81]; 0,636
Gesamt ^b						-6,71 [-26,64; 13,21]; 0,509	
EQ-5D VAS^k							
292-0109	276	86,7 (12,81)	0,4 (12,19) ^l	135	86,7 (12,29)	1,1 (14,46) ^l	-0,70 [-3,53; 2,13] ^l ; 0,628
311-1089	297	85 (12,30)	-1,5 (13,77) ^l	296	85,9 (13,48)	0,4 (11,62) ^l	-1,90 [-3,95; 0,15] ^l ; 0,069
Gesamt ^b						-1,49 [-3,15; 0,17] ^l ; 0,079	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF - 36							
<i>körperlicher Summenscore^k</i>							
292-0109	288	55,0 (6,2)	-0,2 (6,07) ^l	144	54,9 (6,64)	0,4 (7,41) ^l	-0,60 [-2,00; 0,80] ^l ; 0,401
311-1089	315	52,2 (8,52)	-0,8 (7,11) ^l	311	52,6 (8,13)	0,0 (5,84) ^l	-0,80 [-1,82;0,22] ^l ; 0,124
Gesamt ^b							-0,73 [-1,55; 0,09]; 0,082
<i>psychischer Summenscore^l</i>							
292-0109	288	51,3 (9,06)	0,1 (8,69) ^l	144	51,8 (9,40)	-2,4 (8,94) ^l	2,50 [0,73; 4,27] ^l ; 0,006
							Hedges'g: 0,28 [0,08; 0,49]
311-1089	315	50,7 (9,50)	-1,9 (9,58) ^l	311	51,2 (9,77)	-2,1 (9,57) ^l	0,20 [-1,30; 1,70] ^l ; 0,794
Gesamt ^b							Heterogenität: I ² = 73,5 %; p = 0,052
Endpunktkategorie	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner		FTC/TDF + 3. Kombinationspartner		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner)		
Endpunkt Studie	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Ereignisanteil	RR [95%-KI]; p-Wert ^a		
Nebenwirkungen							
Gesamtrate UE							
292-0109	306	263 (85,9)		153	129 (84,3)		-
311-1089	333	281 (84,4)		330	262 (79,4)		-
SUE							
292-0109	306	18 (5,9)		153	10 (6,5)		0,90 [0,43; 1,90]; 0,783
311-1089	333	18 (5,4)		330	14 (4,2)		1,27 [0,64; 2,52]; 0,486
Gesamt ^b							1,09 [0,66; 1,80]; 0,742
UE Schweregrad 3 und 4^m							
292-0109	306	25 (8,2)		153	16 (10,5)		0,78 [0,43; 1,42]; 0,418
311-1089	333	17 (5,1)		330	12 (3,6)		1,40 [0,68; 2,89]; 0,358
Gesamt ^b							1,01 [0,57; 1,79]; 0,975
Abbruch wegen UE^p							

292-0109	306	0 (0)	153	2 (1,3)	- ⁿ ; 0,046 ^e
311-1089	333	7 (2,1)	330	3 (0,9)	2,31 [0,60; 8,87]; 0,248 ^e
Erkrankung des Nervensystems (SOC)					
292-0109	306	60 (19,6)	153	18 (11,8)	1,67 [1,02; 2,72]; 0,041 AD: 7,8 %
311-1089	333	58 (17,4)	330	40 (12,1)	1,44 [0,99; 2,09]; 0,057
Gesamt ^b					1,52 [1,13; 2,04]; 0,006
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
292-0109	306	46 (15,0)	153	33 (21,6)	0,70 [0,47; 1,04]; 0,079
311-1089	333	27 (8,1)	330	31 (9,4)	0,86 [0,53; 1,41]; 0,558
Gesamt ^b					0,76 [0,56; 1,04]; 0,084
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
292-0109	306	45 (14,7)	153	27 (17,6)	0,83 [0,54; 1,29]; 0,412
311-1089	333	46 (13,8)	330	47 (14,2)	0,97 [0,67; 1,41]; 0,874
Gesamt ^b					0,91 [0,68; 1,21]; 0,512
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
292-0109	306	101 (33,0)	153	41 (26,8)	1,23 [0,91; 1,67]; 0,183
311-1089	333	90 (27,0)	330	90 (27,3)	0,99 [0,77; 1,27]; 0,943
Gesamt ^b					1,08 [0,88; 1,34]; 0,451
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
292-0109	306	30 (9,8)	153	15 (9,8)	1,00 [0,56; 1,80]; >0,999
311-1089	333	19 (5,7)	330	16 (4,8)	1,18 [0,62; 2,25]; 0,622
Gesamt ^b					1,08 [0,70; 1,66]; 0,740
Knochenfrakturen^p (SOC)					
292-0109	306	8 (2,6)	153	1 (0,7)	4,00 [0,50; 31,69]; 0,156 ^e
311-1089	333	1 (0,3)	330	2 (0,6)	0,50 [0,05; 5,44]; 0,602 ^e

Ergebnisse aus den Studien 292-0109 und 311-1089, RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a).

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz (Angabe nur bei signifikanten Unterschieden); AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers of Disease Control and Prevention; CD4: Cluster of Differentiation 4; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ1); HLG: High Level Group Term; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; M = E: Missing = Excluded; M = F: Missing = Failure; 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; SF-36: Health Survey Short Form 36; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden

b: berechnet aus Meta-Analyse

c: Berechnung durch IQWiG

d: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers abweichend (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.3 Modul 4A des pharmazeutischen Unternehmers.

e: 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.]

f: Berechnung durch IQWiG aus Meta-Analyse

g: 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: 13.07.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>.]

h: Auswertungszeitfenster für die Analyse: Woche 48 ± 6 Wochen. Anhand anderer Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet [Food and Drug Administration. Viread: statistical review and evaluation; clinical studies [online]. 18.07.2011 [Zugriff: 13.07.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM292365.pdf>.] ist zu vermuten, dass bei den Algorithmen M = E und M = F im Gegensatz zum Snapshot-Algorithmus beim Vorliegen von mehreren Messungen innerhalb des Auswertungszeitfensters derjenige Wert relevant ist, der näher an der Woche 48 liegt. Eine genaue Beschreibung der Algorithmen fehlt in den Studienunterlagen.

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

j: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population

k: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand beziehungsweise eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität

l: ohne Ersetzung fehlender Werte

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

n: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar

p: Die Effektrichtung in diesem Endpunkt ist in den Studien gegenläufig. Es erfolgt keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt.

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. 13 000 Patienten
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren
ca. 50 000 Patienten

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 Descovy® (Wirkstoffkombination: Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004094/WC500207650.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofoviralafenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten⁴:

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren⁵
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsenen⁶
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren⁶

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
--------------------------	----------------------------------

⁴ Es werden nur die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende „NRTI-Backbone“ und die „NRTI-Backbones“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt.

⁵ Für die Patientenpopulation der therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren kommt für die zweckmäßige Vergleichstherapie nur Abacavir/Lamivudin als NRTI-Backbone in Frage.

⁶ Für die Patientenpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren kommen für die zweckmäßige Vergleichstherapie weitere, ggf. kostengünstigere NRTI-Backbone-Alternativen in Betracht.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Emtricitabin/Tenofovirafenamid (=NRTI-Backbone)	9.393,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (=NRTI-Backbone)	9.178,45 €
bzw.	
Abacavir/Lamivudin (=NRTI-Backbone)	6.923,16 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.10.2016)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. November 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 3. November 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken