

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum 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/ Tenofoviridisoproxil**

Vom 5. Dezember 2013

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	11
4. Verfahrensablauf .....	11

## 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 folgende 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der fixen Wirkstoffkombination Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil EVG/COBI/FTC/TDF ist der 15. Juni 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 14. Juni 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. September 2013 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 der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF 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 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF 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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®) gemäß Fachinformation:

Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.

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 dagegen sprechen.

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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das Kriterium Nr. 5 bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- I. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die fixe Kombination EVG/COBI/FTC/TDF zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, ist für:
  - a. nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
  - b. vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe des Kombinationsarzneimittels EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind:

eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

## Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

### zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Proteaseinhibitoren (PI):

Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir ("Boosterung"), Saquinavir, Tipranavir
- Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin
- Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin
- Integraseinhibitoren:

Raltegravir, Elvitegravir
- Andere antivirale Mittel:

Enfuvirtid (Fusionshemmer), Maraviroc (CCR5-Antagonist)
- Andere Mittel:

Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

### zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

### zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV Infektion“ G-BA-Beschlüsse gemäß § 35a SGBV vom 05. Juli 2012 für nicht antiretroviral vorbehandelte Patienten

für den Wirkstoff Rilpivirin und die Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

a. nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten:

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei Nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI) (Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem Nicht-Nukleosidalen Inhibitor der Reversen Transkriptase (NNRTI) (Efavirenz) eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen.

b. vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe der Kombination EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind:

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(en) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens 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 ableitbar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF wie folgt bewertet:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

Für nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

#### Ausmaß des Zusatznutzens

In die Bewertung wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104) mit einer randomisierten Behandlungsdauer von 96 Wochen bzw. 60 Wochen. Bei der Studie GS-US-236-0102 handelt es sich um eine Phase-III-Studie mit 707 randomisierten Patienten. In die Nutzenbewertung gingen die Ergebnisse der Interimsanalyse nach 48 bzw. 96 Wochen ein, da die Studie von 96 auf 192 Wochen ausgedehnt wurde (Amendment 2 zum Studienprotokoll am 19.01.2012) und dem zufolge zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Bei der Studie GS-US-236-0104 handelt es sich um eine doppelblinde Zulassungsstudie der Phase-II mit 71

randomisierten Patienten und einer Studiendauer von 96 Wochen, wobei nur die ersten 60 Behandlungswochen doppelblind unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden und in die Bewertung einfließen. In beiden Studien wurde das Kombinationsarzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil EFV/FTC/TDF, verglichen.

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität war das Ergebnis statistisch nicht signifikant, weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

### Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu inzidenten AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen und der CD4-Zellzahl vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“.

### **AIDS-definierende Ereignisse**

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.

Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierenden Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant.

Gemäß der CDC Definition<sup>1</sup> des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ $\mu$ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.<sup>2</sup>

Unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF erlitten zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF (8 Patienten vs. 1 Patient).

Aus den vorgelegten Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob Ereignisse von Patienten, die bereits zu Studienbeginn die Diagnose AIDS aufwiesen, im Studienverlauf erneut gezählt wurden. Davon betroffen waren 28 (8,0 %; EVG/COBI/FTC/TDF) bzw. 24 (6,8 %; EFV/FTC/TDF) Patienten. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Patienten zeigen allerdings, dass der Gruppenunterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF sogar

---

<sup>1</sup> CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(no. RR-17).

<sup>2</sup> Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

geringfügig größer wird und damit durch den Einbezug dieser Patienten in die Analyse der Effekt eher unterschätzt wird.

Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zum Zeitpunkt des Auftretens der AIDS-definierenden Ereignisse eingereicht. Von den insgesamt neun aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-C) traten drei Ereignisse innerhalb von 16 Tagen nach Therapiebeginn auf, 2 Ereignisse unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF und 1 Ereignis für EFV/FTC/TDF und könnten im o.g. Sinne als IRIS-Fälle gewertet werden.

Weiterhin trat bei 1 Patienten unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF ein Abfall der CD4-Zellzahl auf  $< 200/\mu\text{L}$  auf und wurde als AIDS-definierendes Ereignis gewertet.

Die als AIDS-definierendes Ereignis gewertete Kryptosporidien-Infektion war laut Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht als chronische Infektion zu werten und würde daher nicht den CDC-Kriterien entsprechen. Ob es sich bei der dokumentierten Kryptosporidien-Infektion um eine nicht-chronische oder chronische Infektion handelte, kann aus den vorgelegten Unterlagen nicht entnommen werden. Es bleibt dahingestellt, ob dieses Ereignis als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist.

Der statistisch signifikante Unterschied für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bleibt allerdings auch nach Herausnahme der genannten Fälle bestehen (4 Patienten in der Gruppe EVG/COBI/FTC/TDF vs. kein Patient in der Gruppe EFV/FTC/TDF).

Die Anzahl der insgesamt aufgetretenen Ereignisse ist jedoch gering.

### **Virologisches Ansprechen**

Das virologische Ansprechen (Time to loss of viral response TLOVR) wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen.

Für das virologische Ansprechen zeigte sich weder nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) noch nach 48 Wochen (GS-US-236-0102/GS-US-236-0104) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

"Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist ein validierter Surrogatparameter und ist patientenrelevant.

### **CD4-Zellzahlen**

Der Endpunkt CD4-Zahl hat für Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung und wird daher in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte

ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung der HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für die CD4-Zellzahl war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Anstieg der Zellzahl nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) nachweisbar (30 Zellen [1, 60]). Dieser positive Effekt zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigte sich auch im Ergebnis der Metaanalyse nach 60 Wochen. Es bleibt unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt. In beiden Behandlungsarmen lag eine hohe mittlere CD4-Zellzahl sowohl zu Behandlungsbeginn (391 vs. 382) als auch nach 96 Wochen (669 vs. 629) vor. Es ist davon auszugehen, dass zu Behandlungsbeginn bei nicht mehr als 10 % der Patienten die CD4-Zellzahl im Bereich < 200 Zellen/µl lag.<sup>3</sup>

In Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl wird kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

### Lebensqualität

In den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben, obgleich diese Daten aus Sicht des G-BA bedeutsam sind. Informationen zu diesem Endpunkt sind insbesondere wichtig, um besser beurteilen zu können, inwiefern sich Vor- oder Nachteile bei weiteren Endpunkten (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrischer Ereignisse oder Hautausschläge) tatsächlich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken.

### Nebenwirkungen

#### SUE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Insgesamt 2 Patienten unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF wurden sowohl in der Kategorie AIDS-definierendes Ereignis als auch in der Kategorie SUE gezählt. Wenn diese Patienten aus der Zahl der SUE herausgerechnet werden, verbleibt dennoch ein signifikantes Ergebnis (54/348 vs. 33/352; RR 1,66 [1,10; 2,49]; p=0,014).

#### Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Schlaflosigkeit, abnorme Träume) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den

---

<sup>3</sup> Aufgrund der Daten der GS-US-236-0102 Studie.

Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis.

#### Hautausschläge

Hautausschläge (z. B. Exantheme) werden sehr häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt Hautausschläge (präspezifizierte Auswahl der bevorzugten Bezeichnungen PT) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis.

#### Renale Ereignisse

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofoviridisoproxil (TDF) kann es zu schweren renalen Nebenwirkungen kommen. Zwar ist TDF sowohl im Interventions- als auch im Komparator-Arm enthalten, da die Nephrotoxizität von TDF in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat möglicherweise verstärkt wird, wird der Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Renale Ereignisse (präspezifizierte PT-Auswahl) traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis nicht. Zwar sind bis zu diesem Zeitpunkt ebenfalls bereits mehr renale Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TDF als unter EFV/FTC/TDF aufgetreten, allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Dies ist ggf. auf die geringe Ereignisrate zurückzuführen.

#### Gastrointestinaltrakt

Gastrointestinale Nebenwirkungen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen in der Indikation und sind einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen.

#### Gesamtbewertung

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein größerer oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) fest.

- b) vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe der Kombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind:

Für vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe der Kombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientengruppe der vorbehandelten Patienten lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) ist daher für diese Population nicht belegt. Die im Rahmen der Zulassung vorgenommene Übertragung der Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten auf bereits antiretroviral vorbehandelte Patienten ist für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht geeignet.

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

Die Anzahl der Patienten basiert auf den Angaben des RKI, aufgrund derer Ende 2012 ca. 78 000 Personen mit HIV-Infektion in Deutschland lebten, davon 64 000 Personen bereits diagnostiziert. Der Anteil, der bereits antiretroviral therapiert wird, beträgt nach dem RKI 50 000<sup>4</sup>; so dass aufgrund der Differenz der Gesamtzahl der diagnostizierten und der bereits antiretroviral therapierten Personen von 14 000 therapienaiven und bereits diagnostizierten HIV-infizierten Personen in Deutschland ausgegangen wird.

Eine Therapie mit Stribild<sup>®</sup> ist aufgrund der Fachinformation bei einer Kreatinin-Clearance von unter 70 ml/min nicht empfohlen. Angaben zur Kreatinin-Clearance stammen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, sie beruhen auf den Daten einer Kohorte von 35 192 HIV positiven Personen, der Anteil mit einer Kreatinin-Clearance von > 70 ml/min<sup>5</sup> betrug 93,1 %. Bei 93,8 % der Zielgruppe ist davon auszugehen, dass sie keine Resistenz-assoziierte Mutation gegen EVG/COBI/FTC/TDF aufweisen.<sup>6,7</sup> Somit resultiert eine Zahl von ca. 10 900 therapienaiven und ca. 38 900 therapieerfahrenen GKV-versicherten Patienten.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation [Hyperlink Fachinformation EVG/COBI/FTC/TDF](#) sind zu berücksichtigen.

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Das erhöhte Risiko renaler Schädigung durch EVG/COBI/FTC/TDF ist zu beachten.

<sup>4</sup> Epidemiologisches Bulletin Nr. 47, Robert Koch-Institut, 26.11.2012.

<sup>5</sup> Ryom L., Mocroft A., Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W, et al. Predictors of Advanced Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in HIV-Positive Persons in D:A:D. Poster No. 810. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013). 2013.

<sup>6</sup> Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63(1): 77-85.

<sup>7</sup> Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fätkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. Intervirology 2012; 55(2): 154-159.

Die verordnenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR ([Hyperlink EPAR Stribild](#) S. 127) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

## 2.4 Therapiekosten

### Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe (Stand 1. Dezember 2013).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe vorbehandelte Patienten wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Hierfür werden nach der aktuellen deutschen Leitlinie<sup>8</sup> die folgenden Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen:

Kombinationen von Nukleosid-/Nukleotidanaloga als „Backbone“:

Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin oder Lamivudin/Tenofovir oder Zidovudin und Lamivudin oder Didanosin und Lamivudin oder Didanosin und Emtricitabin

Kombinationspartner:

Nicht nukleosidaler reverse Transkriptase Inhibitor NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin oder Rilpivirin) oder mit Ritonavir „geboosterter“ Protease-Inhibitor (Atazanavir/r oder Darunavir/r oder Lopinavir/r oder Fosamprenavir/r oder Saquinavir/r) oder Integrase Inhibitor Raltegravir.

Falls die patientenindividuellen Voraussetzungen vorliegen (Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay) ist Maraviroc ebenfalls eine Option als Kombinationspartner.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

## **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH hat mit Schreiben vom 11. Dezember 2012, eingegangen am 13. Dezember 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV

---

<sup>8</sup> Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2012).

unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Kombinationsarzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF mit dem Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten“ angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 5. Februar 2013 statt.

Für eine Änderung des Anwendungsgebietes des Kombinationsarzneimittels EVG/COBI/FTC/TDF entsprechend der am 21. März 2013 publizierte positive opinion der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA „zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretrovirale Wirkstoffe von Stribild<sup>®</sup> assoziiert sind“ hat der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH mit Schreiben vom 4. April 2013, eingegangen am 5. April 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das geänderte Anwendungsgebiet angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Mai 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Mai 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Juni 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Kombinationsarzneimittels EVG/COBI/FTC/TDF ist der 15. Juni 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juni 2013 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 Dokuments zum Kombinationsarzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. September 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. September 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Oktober 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Oktober 2013 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 19. November 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Oktober 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. Oktober 2013 12. November 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	19. November 2013	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Dezember 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken