

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 –
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 19. Juni 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	9
4. Verfahrensablauf.....	9

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

Die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (FTC/RPV/TDF) wurde am 15. Januar 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. In seiner Sitzung am 5. Juli 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 29. November 2013 hat die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, die 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 23. Dezember 2013, spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet (Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008), ein Dossier gemäß

§ 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Satz 1 Nr. 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zur Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet

„Eviplera® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.“

[Erweiterung des Anwendungsgebiets um antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne bekannte HIV Resistenzmutationen]

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA (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 Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A14-03), sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil gemäß Fachinformation:

Eviplera® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

„Eviplera® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind“ ist für antiretroviral vorbehandelte Patienten:

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.

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 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, Tenofovirdisoproxil, Zidovudin

Nichtnukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin

Andere antivirale Mittel: Elvitegravir (Integraseinhibitor), Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Dolutegravir (Integraseinhibitor) Maraviroc (Entry-Inhibitor) Raltegravir (Integraseinhibitor)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

Zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

Zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV-Infektion“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin und für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013.

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

Die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfasst antiretroviral vorbehandelte Patienten. 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. Der Wunsch von Patienten nach Wechsel der Pharmakotherapie sollte berücksichtigt werden. 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. Damit sind alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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 der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil ist im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für antiretroviral vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1 RNA-Kopien/ml nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurde vom pU die Studie GS-US-264-0106 herangezogen. In dieser multinationalen, randomisierten offenen Zulassungsstudie wurde die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil als Eintablettenregime nach Umstellung von einem antiretroviralen Therapieregime (bestehend aus 1 Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitor [PI/r] und 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) mit der Fortführung dieser bestehenden Therapie (stay on baseline regimen [SBR]) verglichen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Screenings und in den vorangegangenen 6 Monaten virologisch supprimiert waren und in der Vorgeschichte kein virologisches Versagen erlebt hatten. Die Patienten mussten unter ihrer 1. oder 2. antiretroviralen Therapie sein und das aktuelle Therapieregime musste seit ≥ 6 Monaten aus einem PI/r und zwei NRTI bestehen. Die Patienten durften bisher keine Wirkstoffe aus der Klasse der NNRTI eingenommen haben. In die Studie GS-US-264-0106 wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen vor ihrer initialen antiretroviralen Therapie eine Genotyp-Bestimmung durchgeführt wurde.

Zudem durften die Patienten keine bekannte Resistenz gegenüber jeglichen in der Studie verwendeten Wirkstoffen zu einem vorgehenden Zeitpunkt aufweisen (laut Einschlusskriterium: einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Reverse-Transkriptase-Resistenzmutationen K65R, K101E/P, E138G/K/R/Q, Y181C/I/V, M184V/I oder H221Y).

Die insgesamt 482 Patienten wurden zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (N = 321) und zum Fortführen des bisherigen Therapieregimes (N = 161) randomisiert.

Die Patienten im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm nahmen die Wirkstoffkombination gemäß Zulassung (200 mg / 25 mg / 245 mg) einmal täglich ein, die Patienten im Kontroll-Arm führten ihr bisheriges antiretrovirales Therapieregime fort. Die Studiendauer betrug insgesamt 48 Wochen plus 30 Tage Nachbeobachtung, die für die Nutzenbewertung relevante, randomisierte kontrollierte Studienphase endete allerdings bereits nach Woche 24.

Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den folgenden Gründen nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie GS-US-264-0106 nicht adäquat umgesetzt.

Die Patienten in der Kontrollgruppe führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. Diese Therapie bestand aus einer Kombination aus einem PI/r und zwei NRTI. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7 % aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst unter anderem gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer

individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen“.

Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde.

In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime.

Weiterhin ist die in der Studie realisierte Mindeststudiendauer der randomisierten kontrollierten Studienphase von 24 Wochen grundsätzlich als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens einzustufen, da die HIV Infektion bisher nicht heilbar ist und so eine lebenslange Therapie erfordert. Um Endpunkte in dieser Indikation valide beurteilen zu können, ist ein längerer Studienverlauf erforderlich. Zudem wird in der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie² zur Entwicklung von medizinischen Produkten zur Behandlung von HIV-Infektionen der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency EMA) eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. von sogar etwa 2 Jahren (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) gefordert.

Darüber hinaus wurde ein Teil der Patienten in der Studie GS-US-264-0106 außerhalb der Zulassung behandelt, da sie von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen waren. Die Formulierung in der Fachinformation schließt nur Patienten ein, „bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind“. Im Rahmen der Genotyp-Bestimmung in der Studie GS-US-264-0106 wurden die historischen Genotypen der Patienten auf eine Reihe von Resistenz-assoziierten Mutationen überprüft. Die als NNRTI-assoziiert benannten Mutationen umfassen die in der Fachinformation explizit beschriebenen. Es waren 65 Patienten im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm (20,5 %) von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen.

Fazit: Aufgrund der Nicht-Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiterhin der unzureichenden Dauer sind die vorgelegten Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V geeignet.

² European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008

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

Basierend auf der Schätzung des RKI³ werden im Jahr 2014 N = 62 500 Personen eine ART erhalten. Es ist zu erwarten, dass alle antiretroviral behandelten Patienten eine Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml haben. Bei 86,8 % der Behandelten ist davon auszugehen, dass sie keine Resistenz-assoziierte Mutation gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin aufweisen⁴.

Die Fachinformation empfiehlt, bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min die Therapie mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil nicht zu beginnen. Unter der Annahme, dass die Anzahl der Patienten im Bereich von 30,1 bis 60 ml/min Kreatinin-Clearance einer exponentiellen Verteilung folgt, wie aus prospektiven Kohorten-Daten hervorgeht⁵, haben 1,6 % der Patienten der Zielpopulation eine Kreatinin Clearance < 50 ml/min und sind daher für die Therapie mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil nicht geeignet.

Auf Grund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes⁶ sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert, die GKV-Zielpopulation beträgt somit ca. 46 000 Patienten.

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 Eviplera® (Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2014): [Hyperlink Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Eviplera](#)

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

2.4 Therapiekosten

³ Robert Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland: Eckdaten der Schätzung; epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts [online]. 2012 [Zugriff: 13.02.2014].

⁴ IQWiG Nutzenbewertung A14-03

⁵ 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 [online]. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06.03.2013; Atlanta, USA. 2013 [Zugriff: 17.02.2014]. URL: http://www.chip.dk/portals/0/files/CROI13_DAD_LRN.pdf.

⁶ GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i/?i=249D>

Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe (Stand 15. Mai 2014).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Hierfür werden nach der aktuellen deutschen Leitlinie⁷ die folgenden Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen:

Kombinationen von Nukleosid-/Nukleotidanaloga NRTI als „Backbone“:

Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin oder Lamivudin/Tenofovir oder Zidovudin und Lamivudin. Wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können: 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 Saquinavir/r) oder Integrase Inhibitor Raltegravir oder Elvitegravir/Cobicistat.

Falls die patientenindividuellen Voraussetzungen vorliegen (Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay) ist Maraviroc ebenfalls eine Alternative 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 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 pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH hat mit Schreiben vom 04. Juli 2013, eingegangen am 05. Juli 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem

⁷ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2012).

zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die geplante Erweiterung des Anwendungsgebiets der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. August 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. August 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 10. September 2013, eingegangen am 13. September 2013, eine ergänzende Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. November 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 6. November 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde am 4. Dezember 2013 von der EMA über die Genehmigung für eine Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 für die Zulassung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil unterrichtet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 02. Dezember 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 Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 23. Dezember 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung des Kombinationsarzneimittels FTC/RPV/TDF ist der 01. Januar 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Januar 2014 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 Kombinationsarzneimittel FTC/RPV/TDF beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Mai 2014 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 10. Juni 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
----------------	--------------	----------------------------

Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	14. Januar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Mai 2014	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Mai 2014 3. Juni 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	19. Juni 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken