

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/Tenofovir-
alafenamid**

Vom 16. Juni 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3. Bürokratiekosten	22
4. Verfahrensablauf	22

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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist der 1. Januar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2016 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 von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 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

sowie des Addendums des IQWiG 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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya®) gemäß Fachinformation:

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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

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

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

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

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.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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 und Jugendlichen ab 12 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Proteaseninhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir
- Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin
- Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin
- Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir
- Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)
- 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:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Cobicistat vom 18. September 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dolutegravir vom 7. August 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014.

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

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

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren stehen die unter 1. Genannten Wirkstoffe in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in der Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren 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. Da Tenofoviridisoproxil bei nicht-vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden soll, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist, wird bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese therapienaive Patientengruppe eine Kombination mit Tenofoviridisoproxil nicht benannt. Damit wird die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Efavirenz in Kombination mit Lamivudin plus Abacavir festgesetzt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte 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. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wie folgt bewertet:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

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

Begründung:

Ausmaß des Zusatznutzens

Die Bewertung des Zusatznutzens für a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs, da direkt vergleichende Studien nicht identifiziert werden konnten. In die Bewertung wurden 5 Studien (3 Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF [GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111] und 2 Studien zu EVF/FTC/TDF [GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104] jeweils gegenüber dem Brückenkomparator Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) eingeschlossen.

Bei den Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-292-102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) und 96 Wochen (Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) vor.

Bei den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EVF/FTC/TDF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-236-0104 und GS-US-236-0102) und 96 Wochen (Studie GS-US-236-0102) vor.

In die Nutzenbewertung gingen primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein, da die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten für diese chronische Indikation als sinnvoll erachtet wird. Der Anteil der dadurch im indirekten Vergleich nicht berücksichtigten Patienten ist jedoch mit ca. 10% relativ klein. Für den adjustierten indirekten Vergleich liegen somit 2 Studien auf der Seite von EVG/COBI/FTC/TAF und 1 Studie auf der Seite von EVF/FTC/TDF vor.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität war das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVF/FTC/TDF ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) 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“.

Zur Beurteilung der Morbidität der hier zu betrachtenden HIV-infizierten Patienten wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ergänzend dazu werden für die Bewertung die Ergebnisse zu den ausreichend validen Surrogatparametern „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ herangezogen.

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-definierende 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-Definition² des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen 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.³

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-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Virologisches Ansprechen

Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus⁴. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten

² 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).

³ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

⁴ Tabellarische Darstellung: siehe Beschluss

Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für das virologische Ansprechen durch den verwendeten Snapshot-Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit Verwendung anderer Algorithmen (Varianten Missing = Failure und Missing = Excluded) betrachtet. Diese zeigen im adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. In den Studienunterlagen waren für alle eingeschlossenen Studien Ergebnisse der Analysen Missing = Failure und Missing = Excluded verfügbar. Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus als auch in den Sensitivitätsanalysen) zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF.

CD4-Zellzahlen

Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für die CD4-Zellzahl zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Es bleibt vor dem Hintergrund der Ergebnisse in den weiteren Endpunkten allerdings unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt.

In der 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/TAF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Lebensqualität

Keine der eingeschlossenen Studien erhob Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 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- und Nachteile bei weiteren Endpunkten (z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrische Ereignisse oder Hautausschläge) tatsächlich auf die Lebensqualität des Patienten auswirken.

Nebenwirkungen

Neben der Beurteilung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwere UE (Grad 3-4) sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden in der Nutzenbewertung Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) und Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC) betrachtet.

SUE und Schwere UE (Grad 3-4)

Für den Endpunkt SUE ergibt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch) vor. Für Kaukasier ist ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen, für Nicht-Kaukasier hingegen nicht. Einer spezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens nach Ethnie wird jedoch nicht gefolgt.

Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien mit der Intervention eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Folglich ist auch ein indirekter Vergleiches auf Basis des Gesamtstudienpools nicht sinnvoll berechenbar und interpretierbar. In adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine der Studien 292-0104 und 292-0111 berücksichtigt wurde, zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig.

Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig.

Psychiatrische Erkrankungen

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FCT/TAF.

Zusätzlich zeigt sich bei diesem Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patienten ≥ 40 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Für Patienten < 40 Jahre war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Einer altersspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens wird jedoch nicht gefolgt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Daten zu Nebenwirkungen lassen sich positive und negative Effekte feststellen. Während bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe der Kaukasier und in der Kategorie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)“ statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auftraten, zeigten sich in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Alter bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder Schaden. Insgesamt lässt sich aus den Angaben zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

FAZIT:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF 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/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

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

Für nicht antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientenpopulation der nicht antiretroviral vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren wurde die einarmige und unkontrollierte Studie GS-US-292-0106 vorgelegt. Aufgrund des Studiendesigns (einarmiges Studiendesign, keine zweckmäßige Vergleichstherapie) und der damit einhergehenden geringen Aussagekraft lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Für diese Patientengruppe liegen keine relevanten Daten für den Vergleich von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin vor.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers die offene, randomisierte, kontrollierte Studie 292-0109 herangezogen. In die Studie wurden insgesamt 1443 Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Therapieregime bestehend aus Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) als „Backbone“ und einer 3. antiretroviralen Substanz⁵ behandelt wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf den EVG/COBI/FTC/TAF-Arm (963 Patienten) und den Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie, 480 Patienten) randomisiert.

Da zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Auswertungszeitraum 96 Wochen noch nicht vorliegen, werden die 48 Wochen-Daten der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt.

Bei der in der Studie untersuchten Patientenpopulation ist davon auszugehen, dass für den überwiegenden Anteil der Patienten keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag, weder aufgrund von virologischem Versagen noch aufgrund von Nebenwirkungen der bestehenden Vortherapie, auch wenn bei einem geringen Anteil der Patienten möglicherweise eine Indikation für eine Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen bestanden haben könnte.

Somit sind die im Beschluss dargestellten Ergebnisse nur für eine Teilpopulation der hier zu betrachtenden Patientengruppe relevant. Für Patienten, für die aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten eine Therapieumstellung indiziert wäre, können aus der Studie keine Aussagen abgeleitet werden, da im Vergleichsarm eine Fortführung der bisherigen Therapie vorgeschrieben war. Eine Fortführung der bisherigen Therapie bei Patienten mit Umstellungsindikation entspricht nicht einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Bewertung des Zusatznutzens für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen ist auf Basis der Studie 292-0109 nicht möglich. Für diese Patienten liegen damit keine Daten vor.

Der G-BA nimmt keine separate Darstellung und Bewertung der Studienergebnisse für die Patientengruppen unterteilt entsprechend der Indikation für eine Therapieumstellung für die Beurteilung des Zusatznutzens vor. Der Zusatznutzen wird für die gesamte Patientenpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen Patienten bestimmt.

Insbesondere erscheint fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird, sodass eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar ist. Zudem lässt sich aus den Studienergebnissen der Studie 292-0109 weder ein Zusatznutzen noch ein größerer oder geringerer Schaden für EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer Fortführung der bisherigen Therapie für die untersuchte Population ableiten.

Die Ergebnisse der Studie 292-0109 werden wie folgt bewertet:

⁵ Efavirenz (EFV), Elvitegravir geboostert mit Cobicistat (EVG/COBI) oder Atazanavir geboostert mit Cobicistat oder Ritonavir (ATV/co oder ATV/r)

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität waren die Unterschiede zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen bei einer insgesamt geringen Ereignisrate statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) 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“. Zur Beurteilung der Morbidität der hier zu betrachtenden HIV-infizierten Patienten wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Ergänzend dazu werden für die Bewertung die Ergebnisse zu den ausreichend validen Surrogatparametern „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ herangezogen. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wurde unter Patientengruppe a) beschrieben.

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

virologisches Ansprechen

Neben einer TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Analyse stellt die Auswertung des virologischen Ansprechens nach dem Snapshot-Algorithmus eine mögliche Option dar, um zu beurteilen, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze <50Kopien/ml befunden hat. Jedoch können die Ergebnisse des virologischen Ansprechens beeinflusst werden von der Art der verwendeten Auswertung.

Deshalb werden zusätzlich zu den Ergebnissen nach dem Snapshot-Algorithmus die im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (Missing = Failure und Missing = Excluded) betrachtet.

Für das virologische Ansprechen zeigen die Ergebnisse des Snapshot-Algorithmus einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (RR: 1,04 [1,02; 1,07]; p = 0,002). Aus den Sensitivitätsanalysen ergeben sich jedoch diskrepante Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz, sodass diese Analysen damit nicht den dargestellten statistisch signifikanten Effekt unterstützen können. Betrachtung der fehlenden Messwerte als Therapieversagen (Missing = Failure) bleibt das Ergebnis zwar statistisch signifikant zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (RR = 1,02 [1,00; 1,05]; p = 0,013), jedoch nähert sich die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers für EVG/COBI/FTC/TAF der des Vergleichsarmes an. Bei einem Ausschluss der Patienten mit fehlenden Messwerten (Missing = Excluded) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr signifikant (RR = 1,00 [0,99; 1,01]; p = 0,837)

Sowohl die Ergebnisse nach dem Snapshot-Algorithmus als auch die Sensitivitätsanalysen (Missing = Failure und Missing = Excluded) können jedoch verzerrt sein, wenn sich die Anteile an Patienten mit (Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) und ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster und der Anteil der Therapie-Abbrecher zwischen den Studienarmen unterscheiden. Die Verzerrung kann dadurch entstehen, dass diese Patienten nicht als Ansprecher gewertet werden, obwohl sie zum letzten gemessenen Zeitpunkt auf die Therapie angesprochen haben. Da sich der Anteil an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungsfenster, deren letzter gemessener Wert < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gewesen ist und die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben, zwischen den Therapiearmen deutlich unterscheiden (7/959 [0,7 %] im Interventions-Arm, 20/477 [4,2 %] im Vergleichs-Arm), wurde zur Überprüfung der Robustheit des Effekts für den Endpunkt virologisches Ansprechen eine Ersetzungsstrategie⁶ angewendet, indem angenommen wurde, dass die Ansprechraten den jeweils in den Therapiearmen beobachteten Ansprechraten entsprechen. Das Ergebnis der Ersetzungsstrategie zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen. Somit ist das Ergebnis zum virologischen Ansprechen mit dem Snapshot-Algorithmus nicht robust und Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich aus diesem Endpunkt nicht ableiten.

CD4-Zellzahl

Für die Veränderung der CD4-Zellzahl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Ergebnisse der visuellen Analog-Skala (VAS) des EQ-5D Fragebogens werden im Rahmen der Nutzenbewertung zur Beurteilung des Gesundheitszustandes in der Bewertungskategorie „Morbidity“ herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich somit für den Endpunkt Morbidity kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SF-36 – psychischer Summenscore

⁶ siehe IQWiG Dossierbewertung A15-61, S.77

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Zur Beurteilung der Relevanz des signifikanten Unterschiedes, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g betrachtet. Da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt, wird der Effekt als nicht klinisch relevant bewertet.

Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Neben der Beurteilung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden in der Nutzenbewertung Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) sowie Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC) betrachtet.

SUE und Schwere UE (Grad 3-4)

Für den Endpunkt SUE und schwere UE (Grad 3-4) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0.097$) durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch) vor. Bei kaukasischen Patienten traten schwere UE (Grad 3-4) unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in 8,1 % der eingeschlossenen Patienten auf und unter der Vergleichstherapie bei 12,7 %. Einer spezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens nach Ethnie wird jedoch nicht gefolgt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Da in die Studie 292-0109 möglicherweise Patienten mit einer Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen eingeschlossen wurden und nicht abgeschätzt werden kann, wie hoch dieser Anteil tatsächlich ist, lässt sich das Ergebnis zu diesem Endpunkt nicht abschließend interpretieren. Der Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen beträgt lediglich 1,6 %. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Unterschied auf Patienten zurückzuführen ist, die unter ihrer bisherigen Therapie bereits vor Studienbeginn unter Nebenwirkungen litten, die dann zum Therapieabbruch führten, weil bereits 4 Wochen nach Behandlungsbeginn weniger Patienten im Interventionsarm als im Vergleichsarm die Therapie abgebrochen haben (0,1 % vs. 1,0 %).

Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor ($p = 0,038$). Bei Männern traten die UEs „Erkrankungen des Nervensystems“ unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in 20,7 % der eingeschlossenen Patienten auf und unter der Fortführung der bisherigen Therapie bei 11,2 %. Für Frauen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Einer geschlechtsspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens wird jedoch nicht gefolgt.

Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich positive und negative Effekte feststellen. Während bei schweren unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 für die Subgruppe der Kaukasier (die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auftrat (kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation in diesem Endpunkt), trat in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Erkrankungen des Nervensystems) ein statistisch signifikanter Unterschied bei Männern zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Geschlecht bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder geringeren Nutzen. Insgesamt lässt sich aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein größerer oder geringerer Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber Fortführung der bisherigen Therapie ableiten.

FAZIT:

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So lässt sich aus den Ergebnissen der Studie 292-0109, die überwiegend Patienten ohne Umstellungsindikation einschloss und damit die regelhafte Versorgungspraxis nicht abbildet, kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer Fortführung der Therapie ableiten. Des Weiteren liegen keine Daten für EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu einem Therapiewechsel vor, für Patienten, bei denen eine Umstellung der Therapie indiziert gewesen wäre. Ein Zusatznutzen für die hier zu betrachtende Patientenpopulation ist somit nicht belegt.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer individuellen antiretroviralen 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, liegen für antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren keine Daten für Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vor.

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

Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet die GKV-Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation wird nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren unterschieden. Er begründet dies mit der geringen Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten.⁷

Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom RKI^{8 9} und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie aller Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART)¹⁰ sowie konstanten Neuinfektionen geht der pharmazeutische Unternehmer von mindestens 5300 Patienten aus, die 2016 mit einer ART beginnen. Als Obergrenze wird die Summe aus den geschätzten 3200 Patienten, die sich in 2016 neuinfiziert haben dürften und dem Pool der 12 000 diagnostizierten, aber noch nicht mit ART behandelten Patienten, gebildet. Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien wird davon ausgegangen, dass 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) aufweisen^{11 12} und damit für eine Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF nicht infrage kommen. Weiterhin soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher wird ein Anteilswert von 0,45 % angenommen¹³, die ebenfalls für eine Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF nicht in Betracht zu ziehen sind. Unter der Annahme, dass 86,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert ist, kommen laut pU 4295 bis 12 317 therapienaive GKV-Patienten für die Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF infrage.

Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Der pU schätzt auf der Basis der Angaben des RKI^{8 9}, dass 2016 67 850 Patienten mit ART behandelt werden. Zur Ermittlung einer Untergrenze geht er von einer jährlichen Umstellungsrate von 23 % und somit von 15 606 Patienten aus. Von diesen Patienten weisen laut pU 4,9 % eine Resistenz gegenüber Raltegravir, 3,4 % gegen Elvitegravir, 2,6 % gegen Dolutegravir sowie 12,9 % gegen NRTI auf.

Auch hier soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher wird ein Anteilswert von 0,45 % angenommen¹³, die aufgrund dieser schwerwiegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls von einer möglichen Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF auszuschließen sind.

⁷ Gilead. Genvoya 150mg/150mg/200mg/10mg Filmtabletten: Fachinformation Stand 11.2015

⁸ Robert K-I. Epidemiologisches Bulletin. 26. November 2012 / Nr. 47. 2012.

⁹ Robert K-I. Epidemiologisches Bulletin. 11. November 2013 / Nr. 45. 2013.

¹⁰ Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.

¹¹ Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer 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.

¹² Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. PLoS One 2014; 9(5): e95956.

¹³ 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]. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06..03.2013; Atlanta, USA.

Gemäß IQWiG Nutzenbewertung werden jeweils die Obergrenzen der Patientenzahlen der therapie-naiven und der vorbehandelten Patienten herangezogen, da deren Herleitung plausibel ist.¹⁴

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 Genvoya[®] (Wirkstoffkombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2016).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen bzw. der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Dabei wird beispielhaft als kostengünstige Kombination Efavirenz, Abacavir, Lamivudin und als kostenintensive Therapie (Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil für Erwachsene bzw. für Jugendliche ab 12 Jahren Raltegravir, Abacavir, Lamivudin dargestellt. Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie¹⁵ werden die unterschiedlichen Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

¹⁴ IQWiG Nutzenbewertung Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

¹⁵ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11.12.2015) <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Anlage%201%20LL%200055-001%20Version%206%2011-12-2015%20endgultige%20Version%20rev-2.pdf>

Kosten der Arzneimittel:

Der Übersichtlichkeit halber werden die Kosten, die Behandlungsdauer und der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nach den vier Patientengruppen unterschieden, sondern zusammenfassend aufgelistet.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART¹⁶)				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹⁶ Antiretrovirale Therapie (Auswahl, nicht abschließende Auflistung)

d				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rilpivirin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ^{17,} ¹⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	150 150 200 10	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART¹⁶)			
Abacavir	300	60	730
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Dolutegravir	50	90	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	50 600 300	90	365
Efavirenz	600	90	365

¹⁷ Jeweils größte Packung

¹⁸ Sofern verfügbar, Betrachtung fixer Dosiskombinationen

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ^{17, 18}	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Emtricitabin	200	30	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 245	90	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 25	90	365
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	600 200 245	90	365
Lamivudin ¹⁹	300	80	365
Maraviroc	300	60	730
Raltegravir	400	180 ²⁰	730
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	25 200 245	90	365
Rilpivirin	25	30	365
Tenofoviridisoproxil	245	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	3 440,06 €	3 245,10 € [1,77€ ²¹ ; 193,19 € ²²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART¹⁶)		
Abacavir	485,54 €	425,77 € [1,77 ²¹ , 58,00 € ²²]
Abacavir/	2 302,10 €	2 075,72

¹⁹ Hier wird die wirtschaftlichste Packungsgröße (80 Stück) zur Berechnung herangezogen

²⁰ Diese Packungsgröße ist nicht normiert

²¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

²² Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lamivudin		[1,77 ²¹ , 224,61 € ²²]
Dolutegravir	2134,88 €	2133,11 € [1,77 € ²¹]
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	3730,75 €	3728,98 € [1,77 ²¹]
Efavirenz	679,89 €	646,38 € [1,77 ²¹ , 31,74 € ²²]
Emtricitabin	302,41 €	278,26 € [1,77 ²¹ , 22,38 € ²²]
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	2 454,85 €	2 263,18 € [1,77 ²¹ , 189,90 € ²²]
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	2 454,85 €	2 316,16 € [1,77 ²¹ , 136,92 € ²²]
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3755,01 €	3488,52 € [1,77€ ²¹ ; 264,72 € ²²]
Lamivudin ¹⁹	531,86 €	505,37 € [1,77€ ²¹ ; 24,72 € ²²]
Maraviroc	1 073,00 €	1012,43 € [1,77 ²¹ ; 58,80 € ²²]
Raltegravir	2594,52 € ²⁰	2447,85 € [1,77 ²¹ ; 144,90 € ²²]
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3609,40 €	3404,77 € [1,77 ²¹ , 202,86 € ²²]
Rilpivirin	422,35 €	420,58 € [1,77 ²¹]
Tenofoviridisoproxil	1 564,02 €	1 442,91 € [1,77€ ²¹ ; 119,34 € ²²]

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2016

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 hat mit Schreiben vom 28. Januar 2015 eingegangen am 29. Januar 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. März 2015 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. Dezember 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist der 1. Januar 2016.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Dezember 2015 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 zur Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2016 statt.

Mit Schreiben vom 9. Mai 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung auf Basis des Stellungnahmeverfahrens beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Mai 2016 übermittelt.

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 7. Juni 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Mai 2016 31. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken