

# 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/Tenofoviralfenamid

Vom 3. November 2016

#### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	14
2.4 Therapiekosten .....	14
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>16</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</b>

Farblgende:

## **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 der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist der 15. Mai 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 12. Mai 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung<sup>20</sup> wurde am 15. August 2016 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 von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung<sup>20</sup> A16-30, Version 1.1 und der hierzu im schriftlichen und

mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von 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

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®) gemäß Fachinformation

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

#### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

##### a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin.

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

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

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

##### c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

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.

##### 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.

---

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

### 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.

### 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 Typ 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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid vom 16. Juni 2016

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

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/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil 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 Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als NRTI-Backbone - eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Als dritte Kombinationspartner wurden die Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des dritten Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Dabei liegt die Wahl der drei Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir als dritte Kombinationspartner in Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem würde der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt. Es ist ferner nicht evidenzgerecht, beim dritten Kombinationspartner eine freie Wahl zu lassen. Zudem ist der Nachweis des Zusatznutzens von Wirkstoffen beim Gemeinsamen Bundesausschuss von der Zulassung von Wirkstoffen abzugrenzen und im Gegensatz hierzu weiter zu fassen. So ist eine Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI) nicht sachgerecht, da speziell die Gleichwertigkeit von EVG/COBI mit einem der drei vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartner nicht belegt ist. Schließlich wurde für die fixe Kombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid kein Zusatznutzen gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit einem NRTI-Backbone Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin bzw. Abacavir/Lamivudin weder in der Nutzenbewertung noch im Beschluss des G-BA festgestellt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte 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.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emtricitabin/Tenofovirafenamid wie folgt bewertet:

#### a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

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

Begründung:

Für die Patientenpopulation der nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen wurden keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Der pU berücksichtigte ausschließlich Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI) als 3. Kombinationspartner, was nicht der von G-BA festgelegten zVT entspricht. Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt, da insbesondere die (mindestens) Gleichwertigkeit von EVG/COBI mit einem der drei vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartner (Efavirenz

oder Rilpivirin oder Dolutegravir) nicht belegt ist und sich aufgrund der damit einhergehenden geringen Aussagekraft keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

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

Für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) 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 eine 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.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Für antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) wurden die beiden Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 herangezogen. Bei der Studie GS-US-292-0109 handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten. In die Studie wurden virologisch supprimierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit einem Therapieregime bestehend aus der festen Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) und einem 3. Kombinationspartner behandelt wurden. Als 3. Kombinationspartner kamen dabei Efavirenz, Elvitegravir/Cobicistat (EFV, EVG/COBI) sowie Atazanavir (ATV) geboostert mit COBI oder Ritonavir infrage. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der bisherigen Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF oder ATV/Booster/FTC/TDF).

Für die Nutzenbewertung ist nur dasjenige Stratum der Studie relevant, in dem im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm nur die Sockeltherapie (nicht jedoch der 3. Kombinationspartner) umgestellt wird. Demzufolge wird aus der Studie GS-US-292-0109 somit nur das STB-Stratum (STB: Stribild® = Handelsname für die Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TDF) herangezogen. In diesem Stratum wurde die bisherige Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF) im Vergleichsarm fortgeführt; im Interventionsarm wurde gegenüber der bisherigen Therapie nur die nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor(NRTI)-Sockeltherapie auf FTC/TAF umgestellt; der 3. Kombinationspartner (EVG/COBI) blieb gegenüber der bisherigen Therapie identisch. Insgesamt wurden im STB-Stratum 306 Patienten in den Interventionsarm und 153 Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen. Die eingesetzten antiretroviralen Substanzen wurden gemäß ihrer Zulassung verabreicht.

Bei der Studie GS-US-311-1089 handelt es sich um eine aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten, in die virologisch supprimierte Erwachsene eingeschlossen wurden, die zuvor mit FTC/TDF und einem 3. Kombinationspartner behandelt wurden. Als 3. Kombinationspartner kamen dabei geboosterte Protease-Inhibitor

[PI/b]-Regime (Boosterung mit Ritonavir: ATV/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir) oder andere Regime (EFV, Rilpivirin, Nevirapin, Raltegravir, Dolutegravir oder Maraviroc) zum Einsatz. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem bisherigen 3. Kombinationspartner (PI/b-Regime oder andere Regime), die Gabe von FTC/TAF bzw. FTC/TDF war für Patienten und Endpunkterheber verblindet.

Die NRTI-Backbone Therapien (FTC/TAF und FTC/TDF) wurden gemäß ihrer Zulassung dosiert. Gemäß der Fachinformation war die Dosierung von TAF im Interventionsarm der Studie von der Wirkstoffklasse des 3. Kombinationspartners abhängig, d.h. in der Kombination mit PI/b-Regimen lag die Dosierung bei 10 mg, in Kombination mit anderen Regimen bei 25 mg.

In die Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 wurden überwiegend Patienten eingeschlossen, bei denen eine medizinische Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) nicht vorlag. Somit können die Studien nur zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation liegen damit keine Daten vor und eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten ist deshalb nicht möglich.

Die Nutzenbewertung basiert primär auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der beiden genannten Studien zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen. Für die Daten der Studie GS-US-292-0109 (STB-Stratum) wurde ein Addendum<sup>2</sup> erstellt. Aus der Bewertung der 96-Wochen-Daten der Studie GS-US-292-0109 ergeben sich in der Gesamtschau keine wesentlichen Änderungen im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten 48-Wochen-Daten. Zudem sind aufgrund des offenen Studiendesigns der Studie GS-US-GS-US-292-0109 die 96-Wochen-Daten als potenziell hoch verzerrt anzusehen. Es werden deshalb im Beschluss nur die Ergebnisse der 48-Wochen-Daten abgebildet, da diese als aussagesicherer angesehen werden.

Die im Beschluss dargestellten Ergebnisse sind nur für die Teilpopulation der Patienten ohne Umstellungsindikation relevant.

### **Mortalität**

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

### **Morbidität**

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse, 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 Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen“.

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.

---

<sup>2</sup> IQWiG- Addendum - Auftrag A16-58, Version 1.0, Stand: 10.10.2016



### **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-Definition<sup>3</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 validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitseindpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.<sup>4</sup>

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 in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **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-Algorithmus<sup>5</sup>. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat.

Für das virologische Ansprechen zeigt sich in der Meta-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für das virologische Ansprechen durch den verwendeten Snapshot-Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird. Um die Robustheit des Ergebnisses aus dem Snapshot-Algorithmus zu überprüfen, werden die vorliegenden Sensitivitätsanalysen (Missing=Failure und Missing=Excluded), die ausschließlich für die Studie GS-US-311-1089 vorliegen, betrachtet. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse stellen die Resultate der primären Analyse nicht infrage.

---

<sup>3</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>4</sup> Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

<sup>5</sup> Tabellarische Darstellung: siehe Beschluss

### **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 zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ab.

### **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***SF-36 - körperlicher Summenscore***

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

#### ***SF- 36 - psychischer Summenscore***

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich in der Studie GS-US-311-1089 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, in der Studie GS-US-292-0109 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF. Zur Beurteilung der Relevanz des signifikanten Unterschiedes, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges's 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 FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Abbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden die Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen getrennt betrachtet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien für diesen Endpunkt war aufgrund der gegenläufigen Effekte in den Studien für diesen Endpunkt nicht angebracht.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich zwar im STB-Stratum der Studie GS-US-292-0109 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF. Für die Studie

GS-US-311-1089 zeigte sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen.

Aus den für das STB-Stratum der Studie GS-US-292-0109 gelieferten Informationen zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen geht hervor, dass im Laufe der Studie insgesamt 2 Patienten des Stratums aus FTC/TDF-Arm die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben. Da die Therapieabbrüche erst spät im Therapieverlauf stattgefunden haben, wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten des STB-Stratums der Studie GS-US-292-0109 keine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag.

### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF. Zudem liegt diesem Endpunkt ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner vor (geboosterte Protease-Inhibitor-Regime vs. anderes Therapieregime). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse bleiben bei der Bewertung des Zusatznutzens jedoch unberücksichtigt.

### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (Grad 3-4), Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Knochenfrakturen***

Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich in der Studie GS-US-292-0109 nach 96 Wochen zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF, dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt anzusehen.

Der Endpunkt *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht separat betrachtet, sondern als Komponente des Endpunktes Nierenerkrankungen zusammen mit Surrogatparametern aufgeführt. Aufgrund dessen leitet der pharmazeutische Unternehmer für Nierenerkrankungen anhand von Subgruppenanalysen zu den Surrogatparametern Hinweise bzw. Belege für einen geringen Schaden von FTC/TAF ab. Jedoch kann die Validität dieser Surrogatparameter nicht nachgewiesen werden.

Für den Endpunkt *Knochenfrakturen* werden die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Einzelstudienoberfläche zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.)

### **Fazit**

In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen bei meta-analytischer Betrachtung der 48-Wochen-Daten bei dem Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF feststellen. Die klinische Relevanz dieses statistisch signifikanten Ergebnisses bei dieser Patientengruppe sei dahingestellt.

Es 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. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der

Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.

Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.

Da somit die statistisch signifikanten Ergebnisse nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

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 FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In die Studien GS-US-292-0109 und 311-1089 wurden vorrangig Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen. Es ist fraglich, ob diese Therapiesituation die regelhafte Versorgung abbildet. Aus den Ergebnissen lässt sich kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen ist somit nicht belegt.

#### d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrenere) Jugendliche ab 12 Jahren

Für antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrenere) Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen 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 vorbehandelten, HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren keine Daten für Emtricitabin/Tenofovirafenamid 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 Jugendliche ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten.

### Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut (RKI)<sup>6 7 8</sup> und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patienten mit einer antiretroviralen Initialthera-

---

<sup>6</sup> Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. Berlin: RKI; 2012. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/47\\_12.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/47_12.pdf?__blob=publicationFile)

<sup>7</sup> Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. Berlin: RKI; 2013. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/45\\_13.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/45_13.pdf?__blob=publicationFile)

<sup>8</sup> Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. Berlin: RKI; 2014. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/44\\_14.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/44_14.pdf?__blob=publicationFile)

pie aller Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART)<sup>9</sup> sowie konstanten Neuinfektionen geht der pharmazeutische Unternehmer von mindestens 5300 Patienten aus, die 2016 mit einer ART beginnen. Als Obergrenze bildet er die Summe aus den geschätzten 3200 Patienten, die sich in 2016 neu infiziert haben dürften und dem Pool der 13 000 diagnostizierten<sup>10</sup>, aber noch nicht mit einer ART behandelten Patienten. Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien wird davon ausgegangen, dass 5,9% der Patienten Primärresistenzen gegen NRTI aufweisen<sup>11 12</sup> und damit für eine Gabe von FTC/TAF nicht infrage kommen<sup>13</sup>. Weiterhin soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden<sup>13</sup>, daher wird ein Anteilswert von 0,45% angenommen<sup>14</sup>, die ebenfalls für eine Gabe FTC/TAF nicht in Betracht zu ziehen sind. Unter der Annahme, dass 86,5 % der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist, kommen laut pU 4295 bis 13 126 therapienaive GKV-Patienten für die Gabe von FTC/TAF infrage. Gemäß IQWiG Nutzenbewertung wird die angegebene Obergrenze der Patientenzahlen der therapienaiven Patienten herangezogen, da deren Herleitung sachgerecht ist.<sup>15</sup>

### Therapieerfahrene Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Der pU schätzt auf der Basis der Angaben des RKI<sup>6 7 8</sup>, dass 2016 67 100 Patienten mit einer ART behandelt werden. Zur Ermittlung einer Untergrenze geht er von einer jährlichen Umstellungsrate von 23% und somit von 15 433 Patienten aus. Von diesen Patienten weisen laut pU 12,9% eine Resistenz gegen NRTI auf.

Zudem soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden<sup>13</sup>, daher wird ein Anteilswert von 0,45% angenommen, die aufgrund dieser schwerwiegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls von einer möglichen Gabe von FTC/TAF auszuschließen sind. Unter der Annahme, dass 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist, kommen laut pU 11 575 bis 50 327 vorbehandelte GKV-Patienten für die Gabe von FTC/TAF infrage. Gemäß IQWiG Nutzenbewertung wird die angegebene Obergrenze der Patientenzahlen der therapieerfahrenen Patienten herangezogen, da deren Herleitung sachgerecht ist.<sup>15</sup> Die Annahme, dass 23% der Patienten ihre Therapie wechseln ist nicht plausibel, da diese Einschränkung nicht aus der Fachinformation hervorgeht.

---

<sup>9</sup> 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 [Poster]. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress; 15.-18.06.2011; Hannover, Deutschland.

<sup>10</sup> Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. Berlin: RKI; 2015. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45_15.pdf?__blob=publicationFile)

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Gilead. Descovy Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2016 [Zugriff: 20.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

<sup>14</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]. CROI 2013; 03.-06.03.2013; Atlanta, USA.

<sup>15</sup> IQWiG Nutzenbewertung Emtricitabin/Tenofoviralafenamid A16-30, Version 1.1, Stand: 29.09.2016

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

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004094/WC500207650.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004094/WC500207650.pdf)

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

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 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 Kostendarstellung wurde nur die „NRTI-Backbone-Therapie“ berücksichtigt. Die jeweiligen Kombinationspartner wurden nicht dargestellt, da diese sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen.

#### Kosten der Arzneimittel:

*Es werden die Kosten, die Behandlungsdauer und der Verbrauch für das zu bewertende „NRTI-Backbone“ und die „NRTI-Backbones“ 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<sup>16</sup>
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene<sup>17</sup>
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren<sup>17</sup>

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

<sup>16</sup> Für die Patientenpopulation der therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren kommt für die zweckmäßige Vergleichstherapie nur Abacavir/Lamivudin als NRTI-Backbone in Frage.

<sup>17</sup> Für die Patientenpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren kommen für die zweckmäßige Vergleichstherapie weitere, ggf. kostengünstigere NRTI-Backbone-Alternativen in Betracht.

Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid (=NRTI-Backbone)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil (= NRTI-Backbone)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
oder				
Abacavir/ Lamivudin (= NRTI-Backbone)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid (=NRTI-Backbone)	200/ 10 bzw. 200/ 25	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil (= NRTI-Backbone)	200/ 245	90	365
oder			
Abacavir/ Lamivudin (= NRTI-Backbone)	600/ 300	90	365

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Emtricitabin/Tenofovir- alafenamid (=NRTI-Backbone)	2454,85 €	2316,16 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 136,92 € <sup>19</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (= NRTI-Backbone)	2454,85 €	2263,18 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 189,90 € <sup>19</sup> ]
oder		
Abacavir/ Lamivudin (= NRTI-Backbone)	1956,80 €	1707,08 € [1,77 € <sup>18</sup> ; 247,95 € <sup>19</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2016

#### Kosten für zusätzlich 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 5. August 2015, eingegangen am 6. August 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. Oktober 2015 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 26. Februar 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>19</sup> Rabatt nach § 130a SGB V



Am 12. Mai 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Mai 2016 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 Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. August 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 20. September 2016 statt.

Mit Schreiben vom 20. September 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Oktober 2016 übermittelt.

Am 11. Oktober 2016 wurde dem Unterausschuss Arzneimittel die neue Version (1.1)<sup>20</sup> der IQWiG-Dossierbewertung zur Kenntnis gegeben, die die vorgehende Version (1.0) ersetzt. Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

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 25. Oktober 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2016	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichsthe-

<sup>20</sup> **1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0**

Die vorliegende Version 1.1. vom 29.09.2016 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 11.08.2016. Folgende Änderung ist in Version 1.1. im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

§ Bei der zusammenfassenden Aussage zum Zusatznutzen wurde der Begriff „geringerer Nutzen“ anstelle von „höherer Schaden“ gemäß AM-NutzenV [1] verwendet. Die Angabe zum Ausmaß des höheren Schadens (beziehungsweise geringeren Nutzens) wurde dabei entfernt. Entsprechende Korrekturen wurden in den Abschnitten 2.1, 2.5.3.2, 2.7 und 4.2 vorgenommen.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.“

		rapie (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie für therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren)
AG § 35a	13. September 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. September 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Kenntnisnahme der neuen Version 1.1 der IQWiG-Nutzenbewertung, Stand 29.09.2016
AG § 35a	28. September 2016 18. Oktober 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens und des Addendums
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. November 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken