



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuer Wirkstoffkombination nach § 35a SGB V – Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid

Vom 20. Dezember 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Biktarvy®) 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	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4 Therapiekosten	14
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19

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 folgenden 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 Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid ist der 1. Oktober 2018. 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. Juni 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2018 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 Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid 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 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid 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 Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (Biktarvy®) gemäß Fachinformation

Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

eine 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 dagegensprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Proteaseinhibitoren (PI):

Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Doravirin

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. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V:

Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) vom 5. Juli 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 3. Mai 2018

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018

Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016

Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015

Cobicistat vom 18. September 2014

Dolutegravir vom 7. August 2014

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012

Rilpivirin vom 5. Juli 2012

Für die Wirkstoffe, die Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und in den Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V fallen, liegt für die Behandlung von therapienaiven HIV-infizierten erwachsenen Patienten für Rilpivirin sowie für die Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil der Beleg für einen geringen Zusatznutzen (Beschlüsse vom 5. Juli 2012) und für Dolutegravir der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 7. August 2014) sowie für die Kombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 19. März 2015) vor. Weiterhin liegt für Dolutegravir für therapieerfahrene Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integraseinhibitor die erste Therapieoption darstellt, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor (Beschluss vom 7. August 2014).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für therapienaive Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase Tenofoviridisoproxil/Tenofovirafenamid 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 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. Die Wahl der beiden Wirkstoffe Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner ist durch Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) 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.

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 Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid wie folgt bewertet:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GS-US-1489 (1489) und GS-US-1490 (1490) vorgelegt.

Bei der Dossiereinreichung lagen für beide Studien Daten zu Woche 48 vor, im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zu Woche 96 für beide Studien ein. Für die Nutzenbewertung ist der Datenschnitt zu Woche 96 maßgeblich. Für einige Endpunkte lagen zu Woche 96 jedoch keine Daten vor. Hier wird das Ergebnis zum Datenschnitt nach 48 Wochen herangezogen.

In der vorgelegten Studie 1489 wurde Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid mit der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und in der Studie 1490 mit Dolutegravir in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid verglichen.

Bei Studieneinschluss musste die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patienten ≥ 500 Kopien/ml betragen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm oder den Vergleichsarm randomisiert. In der Studie 1489 wurden insgesamt 631 Patienten eingeschlossen, 316 Patienten erhielten dabei Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid und 315 Patienten wurden in der Studie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin behandelt. In die Studie 1490 wurden insgesamt 657 Patienten einer Behandlung mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid oder einer Therapie mit Dolutegravir in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zugeteilt.

In beiden Studien erfolgte eine Stratifizierung nach der HIV-1-RNA-Viruslast, Region und CD4-Zellzahl.

In den Studien 1489 und 1490 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Sensitivität gegenüber den in der jeweiligen Studie für die Backbone-Therapie eingesetzten Substanzen eingeschlossen. Die Sensitivität gegenüber Integraseinhibitoren wurde vor Studienbeginn nicht explizit überprüft. Im Verlauf der beiden Studien traten allerdings keine virologischen Resistenzen gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen auf.

Das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde in beiden Studien als primärer Endpunkt erhoben.

Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien 1489 und 1490 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) 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-definierenden 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 der Klasse CDC zeigt sich in der Studie 1489 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie 1490 liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor.

Virologisches Ansprechen/virologisches Versagen

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

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen/virologisches Versagen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus. 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 die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigt sich in der Metaanalyse zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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-Infektion EMA 2008.

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 Metaanalyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (MD [95%-KI]: -25,07 [-48,97; -1,17]; $p=0,040$) Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges'g ([95%-KI]: -0,11 [-0,22; 0,00]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, virologischen Versagen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

HIV-Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index (HIV-SI)

Der HIV-SI bildet die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items ab und besteht aus dem Symptom Count Score (Abfrage von 20 HIV-assoziierten Symptomen) und dem Symptom Bother Score (Beurteilung der Beeinträchtigung der Patienten durch die Krankheitssymptomatik). Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen. Der Symptom Bother Score erfasst die Beeinträchtigung durch Abfragung der jeweiligen Symptome auf einer Skala von 0 („Symptom ist nicht vorhanden“) bis 4 („Symptom beeinträchtigt mich sehr“) Punkten.

Der Endpunkt HIV-SI wurde in den Studien 1489 und 1490 nur bis Woche 48 erhoben. Für den Endpunkt liegt Heterogenität vor. In der Studie 1489 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (MD [95%-KI]: -3 [-4,93; -1,07]; $p=0,002$). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges'g ([95%-KI]: -0,24 [-0,40; -0,09]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Studie 1490 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann nicht abgeleitet werden.

Lebensqualität

Der SF-36 Fragebogen ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und stellt mit seinen 36 Fragen ein multidimensionales Messinstrument für den selbst eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Er bewertet acht Gesundheitsdimensionen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden. Die acht Dimensionen wiederum können zu zwei Summenscores zusammengefasst werden: Körperlicher und mentaler Summenscore (PCS, MCS). Der Fragebogen gibt somit direkt das subjektive Befinden hinsichtlich des physischen und psychischen Wohlbefindens wieder.

SF-36v2 – körperlicher Summenscore (PCS)

Für den PCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SF-36v2 – mentaler Summenscore (MCS)

Für den MCS des SF-36v2 zeigt sich in keiner der Studien 1489 und 1490 zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Metaanalyse wurde aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien nicht durchgeführt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUE liegt Heterogenität vor. In Studie 1489 zeigt sich für die SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Studie 1490 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. Da der Effekt nicht gleichgerichtet war, ergibt sich in der Gesamtschau beider Studien für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (System Organ Class) zeigt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Unterschied wird maßgeblich durch den in dieser SOC enthaltenen PT (Preferred Term) Übelkeit bedingt, für den sich in der Metaanalyse ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt.

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigen sich in der metaanalytischen Auswertung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung folgender weiterer Kriterien: Inzidenz $\geq 5\%$ in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der beiden Studien 1489 und 1490, homogene Metaanalyse oder gleichgerichtete Effekte in den Einzelstudien, mindestens 10 Patienten oder Patientinnen mit Ereignis in einem Studienarm, keine Inkonsistenz zwischen inhaltlich ähnlichen SOC/PTs sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen wurde für den Endpunkt Infektionen der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC) in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid festgestellt. Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC),⁷ und Schmerzen in einer Extremität (PT) zeigt sich metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

Insgesamt kann in der Kategorie Nebenwirkungen aus den statistisch signifikanten Endpunkten weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid abgeleitet werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wurden die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien 1489 und 1490 vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Mortalität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Für den Endpunkt CD4-Zellzahl zeigt sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. Eine klinische Relevanz für diese beiden Unterschiede kann nicht abgeleitet werden.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt SUE in Studie 1489 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Studie 1490 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich auf Ebene einzelner als relevant erachteter Ereignisse für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), maßgeblich bedingt durch den Endpunkt Übelkeit (PT), sowie den Endpunkt „Infektionen der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (SOC), wurde in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid festgestellt.

Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) und Schmerzen in einer Extremität (PT) zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergibt sich für therapie-naive erwachsene HIV-1-Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die drei parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GS-US-1844 (doppelblind), GS-US-1878 (offen) und GS-US-1961 (offen) im Dossier vorgelegt.

In den Studien wurde Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid jeweils mit einer Fortführung der bisherigen Therapie verglichen.

In Studie GS-US-1844 wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten ununterbrochen mit einem Therapieregime aus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin behandelt wurden. In die Studie GS-US-1878 wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitoren (PI) erhielten. In die Studie GS-US-1961

wurden ausschließlich vorbehandelte HIV-1-infizierte Frauen eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten auf einer stabilen Therapie mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil oder geboostertes Atazanavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil behandelt wurden.

In den drei Studien durften bei den Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keine Resistenzen gegenüber dem Großteil der eingesetzten Substanzen vorliegen. Da nahezu alle Patientinnen und Patienten in den 3 Studien (97- 99% der Patienten) zu Studienbeginn bereits seit mindestens 3 Monaten (Studien GS-US-1844 und GS-US-1961) bzw. 6 Monaten (Studie GS-US-1878) virologisch supprimiert waren und diese Suppression über den gesamten Studienzeitraum erhalten blieb, ist davon auszugehen, dass sie keine relevanten Resistenzen gegenüber einen der Wirkstoffe aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid) oder den Vergleichsarm (Fortführen der bestehenden individuellen ART) randomisiert. In den Studien GS-US-1878 und GS-US-1961 erfolgte eine Stratifizierung nach der antiretroviralen Vorbehandlung, in der Studie GS-US-1844 wurde nicht stratifiziert. In der Studie GS-US-1844 wurden 284 Patienten in den Interventions-Arm zugeteilt und 283 in den Vergleichsarm. In der Studie GS-US-1878 waren es 290 im Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid-Studienarm und 288 im Vergleichsarm und in Studie 1961 erhielten 235 Frauen Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid und 237 Frauen führten ihre ART fort.

Das virologische Versagen (HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde in allen drei Studien als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (nur Studien 1844 und 1878) und unerwünschte Ereignisse (UE). Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde bis Woche 48 fortgesetzt.

Es wird davon ausgegangen, dass in den Studien überwiegend Patienten eingeschlossen waren, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) der bestehenden Vortherapie vorlag.

Somit entspricht für diese Patientinnen und Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studien GS-US-1844, GS-US-1878 und GS-US-1961 der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der drei Studien können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Metaanalyse der Studien 1844, 1878 und 1961 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) [analog Darunavir-Kombi/Elitegravir-Kombi 2016-01-01_D-206 und D-362 Dolutegravir/Rilpivirin]

In den Studien GS-US-1844, GS-US-1878 und GS-US-1961 sind in keiner der Behandlungsarme AIDS-definierende Ereignisse aufgetreten.

Virologisches Ansprechen/virologisches Versagen

Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigte sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

CD4-Zellzahlen

Für die CD4-Zellzahl zeigt sich in keiner der drei Studien (GS-US-1844, GS-US-1878 und GS-US-1961) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, virologischen Versagen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

HIV-Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index (HIV-SI)

Für den Endpunkt HIV-SI liegt für den Gesamtindex Heterogenität vor. In Studie 1844 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. In Studie 1878 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1961 wurde der Endpunkt nicht erhoben. Da die Effekte jeweils nicht gleichgerichtet waren, ergibt sich in der Gesamtschau beider Studien für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher Summenscore (PCS)

Für den PCS zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien GS-US-1844 und GS-US-1878 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Studie GS-US-1961 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

SF-36v2 – mentaler Summenscore (MCS)

Für den MCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien GS-US-1844 und GS-US-1878 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie GS-US-1961 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UEs und schwere (Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) unerwünschte Ereignisse (UE), zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (Systemorganklasse) zeigte sich in der Metaanalyse für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen (SOC) liegt Heterogenität vor mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in der Studie 1844 und statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in den Studien 1878 und 1961. Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) liegt Heterogenität vor. Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Studie 1878, während in den Studien 1844 und 1961 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung folgender weiterer Kriterien: Inzidenz $\geq 5\%$ in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der drei Studien 1844, 1878 und 1961 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen zeigt sich in der Metaanalyse für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

Für diesen Endpunkt liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich für diese nicht schwerwiegende Nebenwirkung ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für Männer ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie.

Gesamtbewertung

In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.

Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den drei Studien Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen auf Ebene einzelner als relevant erachteter Ereignisse für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT) für Frauen sowie für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid feststellen.

Insgesamt ist jedoch 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 die statistisch signifikanten Ergebnisse somit 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 Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 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 Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Auf Grundlage der Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI)⁴ geht der pharmazeutische Unternehmer von 3100 neu infizierten Patienten (Schätzungen der Inzidenz im Jahr 2016) sowie von geschätzten 10.500 diagnostizierten Patienten, jedoch zum Jahresende 2016 noch nicht mit einer antiretroviralen Therapie (ART) behandelten Patienten, aus.

Aus diesen Annahmen resultiert eine Zahl von 13.600 therapienaiven Patienten für Ende 2017. Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien weisen laut pharmazeutischem Unternehmer 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid nicht infrage. Primärresistenzen gegen INIs sind sehr selten und werden daher nicht weiter betrachtet. Weiterhin soll die Therapie bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher zieht der pharmazeutische Unternehmer ein Anteilswert von 0,45 % der Patienten heran, die ebenfalls nicht für eine Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Betracht zu ziehen sind.

Unter der Annahme, dass 87,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen ca. 11.200 therapienaive Erwachsene GKV-Patienten für die Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid infrage.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert-Koch-Institut (RKI)⁴ geht der pharmazeutische Unternehmer von 69.640 Patientinnen und Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer trifft die Annahme, dass 4,9 % der Patientinnen und Patienten Resistenzen gegen INIs aufweisen. (Raltegravir bei 1,4%, Elvitegravir bei 0,9% und Dolutegravir bei 2,6 %). Des Weiteren wird die Annahme getroffen, dass 3,66 % der Patientinnen und Patienten eine Resistenz gegenüber NRTI aufweisen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min werden ausgeschlossen, da eine Therapie mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in diesem Fall nicht eingeleitet werden soll. Unter der Annahme, dass ca. 87,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 55.600 Patienten für die Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Betracht.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Annahmen zu den Resistenzhäufigkeiten bestehen Unsicherheiten. Des Weiteren ist nicht klar, inwieweit die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind. Demzufolge stellt die angegebene Patientenzahl eine Überschätzung dar.

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 Biktarvy® (Wirkstoffkombination: Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2018):

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit von Infektionen mit HIV-1 erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

⁴ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 23. November 2017/ Nr. 47/2017.

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 wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin+Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc+Emtricitabin/Tenofovirafenamid).

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie⁵ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2018).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofovirafenamid				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

⁵ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2017)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamiduvin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Tenofodisoproxil + Emtricitabin				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofovirafenamid				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin				
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Nevirapin + Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungst- age/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofoviralfen- amid	50 mg/ 200 mg/25 mg	50 mg/ 200 mg/ 25 mg	1 x 50 mg/ 200 mg/25 mg	365	365 x 50 mg/ 200 mg/25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Rilpivirin + Tenofoedisoproxil + Emtricitabin					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/Tenof ovirdisoproxil	200 mg/ 245 mg	200 mg/ 245 mg	1 x 200 mg/ 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviralfenamid					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralfen- amid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Lamiduvin	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg
Dolutegravir + Tenofoedisoproxil + Emtricitabin					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviralfenamid					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralfen- amid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlung- tage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamiduvin	50 mg/600 mg/300 mg	50 mg/ 600 mg/ 300 mg	1 x 50 mg/600 mg/300 mg	365	365 x 50 mg/ 600 mg/300 mg
Patientenpopulation b)					
Nevirapin + Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid					
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	90 FTA	2.925,46 €	1,77 €	163,80 €	2.759,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Abacavir 300 mg	60 FTA	348,55 €	1,77 €	16,02 €	330,76 €
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamiduvin	90 FTA	3532,18 €	1,77 €	0,00 €	3.530,41 €
Dolutegravir	90 FTA	2.134,88 €	1,77 €	0,00 €	2.133,11 €
Emtricitabin/Tenofovir- disoproxil	35 FTA	58,99 €	1,77 €	2,28 €	54,94 €
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	90 FTA	1.928,97 €	1,77 €	0,00 €	1.927,20 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lamivudin 300 mg ⁶	80 FTA	587,61	1,77 €	45,61 €	540,23 €
Rilpivirin	30 FTA	374,22 €	1,77 €	0,00 €	372,45 €
Patientenpopulation b)					
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	90 FTA	1.928,97 €	1,77 €	0,00 €	1.927,20 €
Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil	35 FTA	58,99 €	1,77 €	2,28 €	54,94 €
Maraviroc	60 FTA	1.073,00 €	1,77 €	58,80 €	1.012,43 €
Nevirapin	120 TAB	269,01 €	1,77 €	14,48 €	252,76 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 7. September 2017, eingegangen am 7. September 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in

⁶ Festbetrag

seiner Sitzung am 21. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. November 2017 statt.

Am 28. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juni 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. November 2018 statt.

Mit Schreiben vom 6. November 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. November 2018 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 11. Dezember 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13.11.2018; 20.11.2018; 04.12.2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken