

IQWiG-Berichte – Nr. 447

**Emtricitabin/Rilpivirin/
Tenofoviralfenamid
(HIV-Infektion) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-49
Version: 1.0
Stand: 12.10.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.07.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-49

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Niemetz, Praxis, Kassel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Simone Johner
- Catharina Brockhaus
- Ulrike Lampert
- Sarah Mostardt
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram
- Min Zhou

Schlagwörter: Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviralfenamid, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

Keywords: Emtricitabine, Rilpivirine, Tenofovir Alafenamide, HIV Infections, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene	6
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	6
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	7
2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche	8
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	8
2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene	9
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	9
2.6 Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche	10
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	10
2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	11
2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	12
2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	12

2.8.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	13
2.8.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	13
2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	14
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	15
2.8.2.3.1	Informationsbeschaffung	15
2.8.2.3.2	Studienpool	16
2.8.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	16
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	16
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	16
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	16
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	17
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	17
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	18
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	18
2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	18
2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	19
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	19
3	Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)	22
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	23

3.2.3	Kosten.....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile	23
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	24
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	26
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	30
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von FTC/RPV/TAF.....	3
Tabelle 3: FTC/RPV/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von FTC/RPV/TAF.....	5
Tabelle 5: FTC/RPV/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
Tabelle 6: FTC/RPV/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	antiretrovirale Therapie
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
COBI	Cobicistat
DTG	Dolutegravir
DRV	Darunavir
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EPAR	European Public Assessment Report
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
INI	Integrasehemmer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRC	Maraviroc
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Proteasehemmer
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.07.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (FTC/RPV/TAF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.07.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit humaner Immundefizienzvirus 1 (HIV-1)-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich 4 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von FTC/RPV/TAF

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Therapienaive Erwachsene ^a	Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	Therapienaive Jugendliche ^{a, b}	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	Vorbehandelte Erwachsene ^a	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
4	Vorbehandelte Jugendliche ^{a, b}	

a: mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml
b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1;
RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralafenamid

Für Fragestellungen 1 und 3 (therapienaive beziehungsweise vorbehandelte Erwachsene) folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Fragestellungen 2 und 4 (therapienaive beziehungsweise vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren) betrachtet der pU in seinem Dossier nicht.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Der pU legt für keine der 4 Fragestellungen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: FTC/RPV/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Erwachsene ^a	Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
Therapienaive Jugendliche ^{a, b}	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Erwachsene ^a	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	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Jugendliche ^{a, b}		Zusatznutzen nicht belegt
a: mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralafenamid		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (FTC/RPV/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit humaner Immundefizienzvirus 1 (HIV-1)-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich 4 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von FTC/RPV/TAF

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Therapienaive Erwachsene ^a	Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	Therapienaive Jugendliche ^{a, b}	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	Vorbehandelte Erwachsene ^a	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
4	Vorbehandelte Jugendliche ^{a, b}	
a: mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralafenamid		

Für Fragestellungen 1 und 3 (therapienaive beziehungsweise vorbehandelte Erwachsene) folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Fragestellungen 2 und 4 (therapienaive beziehungsweise vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren) betrachtet der pU in seinem Dossier nicht. Als Begründung nennt der pU unter anderem niedrige Patientenzahlen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.8.1 und 2.8.2.1). Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu FTC/RPV/TAF (Stand zum 13.06.2016)
- bibliografische Recherche zu FTC/RPV/TAF (letzte Suche am 13.06.2016)
- Suche in Studienregistern zu FTC/RPV/TAF (letzte Suche am 13.06.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu FTC/RPV/TAF (letzte Suche am 19.07.2016)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine Studien zu FTC/RPV/TAF, die eine Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Durch die eigene Überprüfung wurde ebenfalls keine relevante Studie identifiziert.

Trotz fehlender Studien zu FTC/RPV/TAF leitet der pU für die therapienaiven Erwachsenen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF ab. Er basiert seine Argumentation auf einer postulierten, nicht durch geeignete klinische Daten gestützten Übertragbarkeit der klinischen Evidenz zu den Einzelwirkstoffen (RPV beziehungsweise FTC/TAF) auf die Kombination aus FTC/RPV/TAF. Die Argumentation des pU ist jedoch für die Ableitung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.8.2.8.2). Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine Studien zu FTC/RPV/TAF vorliegen, weder in der freien noch in der fixen Kombination, ist ein Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF nicht belegt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Erwachsene vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF für therapienaive Erwachsene keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis einer postulierten Übertragbarkeit der Evidenz der Einzelwirkstoffe (RPV, FTC/TAF) für diese Patienten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet (siehe Abschnitt 2.8.2.8.2).

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der pU hat die Fragestellung 2 im Dossier nicht bearbeitet. Daher hat er keine Informationsbeschaffung für die Fragestellung 2 durchgeführt und hierzu keine Daten vorgelegt.

Die eigene Vollständigkeitsprüfung auf Basis der Studienliste des pU zu FTC/RPV/TAF (Stand zum 13.06.2016) und der Suche in Studienregistern zu FTC/RPV/TAF (letzte Suche am 19.07.2016) identifizierte keine für die Fragestellung 2 relevanten Studien.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Jugendliche vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF für therapienaive Jugendliche keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patienten keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu FTC/RPV/TAF (Stand zum 13.06.2016)
- bibliografische Recherche zu FTC/RPV/TAF (letzte Suche am 13.06.2016)
- Suche in Studienregistern zu FTC/RPV/TAF (letzte Suche am 13.06.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu FTC/RPV/TAF (letzte Suche am 19.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Erwachsene vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF für vorbehandelte Erwachsene keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patienten keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.6 Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der pU hat die Fragestellung 4 im Dossier nicht bearbeitet. Daher hat er keine Informationsbeschaffung für die Fragestellung 4 durchgeführt und hierzu keine Daten vorgelegt.

Die eigene Vollständigkeitsprüfung auf Basis der Studienliste des pU zu FTC/RPV/TAF (Stand zum 13.06.2016) und der Suche in Studienregistern zu FTC/RPV/TAF (letzte Suche am 19.07.2016) identifizierte keine für die Fragestellung 4 relevanten Studien.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Jugendliche vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF für vorbehandelte Jugendliche keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patienten keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: FTC/RPV/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Erwachsene ^a	Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
Therapienaive Jugendliche ^{a, b}	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Erwachsene ^a	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	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Jugendliche ^{a, b}		Zusatznutzen nicht belegt
a: mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralafenamid		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für **therapienaive Erwachsene** (Fragestellung 1) die folgenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Efavirenz (EFV) oder RPV oder Dolutegravir

jeweils in Kombination mit

- Abacavir plus Lamivudin oder Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil (TDF).

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für therapienaive Erwachsene formal zu folgen, da diese in Anbetracht der vorliegenden Datenlage keine Auswirkungen habe. Ungeachtet dessen kommentiert der pU, dass EFV nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und somit nicht mehr den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Verfahrensordnung [2] entspreche.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Da der pU keine Studie mit FTC/RPV/TAF zur Nutzenbewertung vorlegt (siehe Abschnitt 2.3), werden die Angaben des pU zu EFV als zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht weiter kommentiert und bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Für **vorbehandelte Erwachsene** (Fragestellung 3) benennt der pU eine individuelle anti-retrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt somit der Festlegung des G-BA. Der pU konkretisiert in Modul 4A (Abschnitt 4.2.1), dass sich die Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach dem Status der aktuellen Therapie im Hinblick auf das Vorliegen einer Umstellungsindikation richte. Die Umstellungsindikation sei dabei als „insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ definiert.

Der pU unterscheidet entsprechend bei vorbehandelten Erwachsenen zwischen Patienten mit und ohne Umstellungsindikation die folgenden Operationalisierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Patienten mit Umstellungsindikation: Wechsel auf eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel
- Patienten ohne Umstellungsindikation: Fortführung der bestehenden Therapie

Das Vorgehen des pU, bei Patienten mit und ohne Umstellungsindikation zwischen unterschiedlichen Operationalisierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu unterscheiden, kann grundsätzlich sinnvoll sein. Die Anwendung von FTC/RPV/TAF bei vorbehandelten Patienten ist nicht explizit auf solche mit (oder ohne) Umstellungsindikation beschränkt [3]. Die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie und ihre Eignung für die eingeschlossene Population muss jeweils in den Studien überprüft werden. Es ist dennoch fraglich, ob eine Umstellung einer antiretroviralen Therapie ohne medizinische Notwendigkeit aufgrund möglicher Nachteile für Patienten (beispielsweise Verlust des virologischen Ansprechens) praxisrelevant und medizinisch sinnvoll ist.

Auf die vorliegende Nutzenbewertung hat das Vorgehen des pU keine Auswirkungen, da für die Nutzenbewertung keine relevanten Studien vorliegen.

Für **Jugendliche** ab 12 Jahre (Fragestellungen 2 und 4) gibt der pU keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie an. Er begründet dies damit, dass die Leitlinienempfehlungen zwischen Jugendlichen und Erwachsenen nicht grundsätzlich voneinander abweichen und davon auszugehen sei, dass der Anteil der Jugendlichen unter 1 % der errechneten Zielpopulation läge. Als Folge bearbeitet der pU in seinem Dossier die Fragestellungen 2 und 4 nicht.

Die Population der therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen ist von der Fachinformation von FTC/RPV/TAF umfasst [3] und damit für die Nutzenbewertung relevant. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppen erfolgt dabei auf Basis der Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA [2]. Es kann nicht aus Leitlinienempfehlungen geschlussfolgert werden, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche identisch ist. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hat jedoch keine Konsequenz für die Nutzenbewertung, da für keine der beiden Fragestellungen relevante Studien mit Jugendlichen identifiziert wurden (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.6.1)

2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

Nachfolgende Kommentierung zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen durch den pU (Modul 4A) erfolgt – sofern nichts anderes angegeben ist – gemeinsam für alle 4 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der

nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder FTC assoziiert sind. Die Bewertung soll laut pU bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCT erfolgen. Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen in die Bewertung einzuschließen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend dargestellt. Die Kommentierung zum Kriterium Vergleichstherapie ist Abschnitt 2.8.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Population

Der pU gibt an – entsprechend seiner Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.8.1) – die untersuchten Patientenpopulationen in der Fragestellung auf erwachsene Patienten zu beschränken. Entsprechend wäre für Jugendliche keine Informationsbeschaffung zum zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt worden.

Der Argumentation des pU, die Fragestellungen 2 und 4 (therapienaive und vorbehandelte Jugendliche) nicht zu bearbeiten und keine Informationsbeschaffung durchzuführen, wird nicht gefolgt. Wie bereits im Abschnitt 2.8.1 beschrieben, werden gemäß Zulassung von FTC/RPV/TAF und Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung auch Jugendliche betrachtet. Die vom pU vorgenommene Einschränkung der Population bleibt jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da auch im Rahmen einer eigenen Vollständigkeitsprüfung für keine der beiden Fragestellungen 2 und 4 relevante Studien mit Jugendlichen identifiziert wurden (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.6.1).

Endpunkte

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4, 2.5 und 2.6), wird auf eine entsprechende Kommentierung verzichtet.

2.8.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF keine Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4, 2.5 und 2.6), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Der pU führt 4 laufende RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel an. Nur zu einer dieser Studien, der Studie GS-US-311-1089, liegen bereits Ergebnisse vor. In die Studie wurden virologisch supprimierte erwachsene Patienten eingeschlossen, die zuvor mit FTC/TDF und einem 3. Kombinationspartner (darunter RPV) behandelt wurden. Die Patienten im Interventionsarm wechselten auf FTC/TAF unter Beibehaltung des 3. Kombinationspartners, die Patienten im Vergleichsarm haben ihre bisherige Therapie fortgeführt. Gemäß Angaben des pU sind in dieser Studie im Interventionsarm nur 3 Patienten und im Vergleichsarm 6 Patienten mit FTC/TAF beziehungsweise FTC/TDF, jeweils in Kombination mit RPV, behandelt worden. Aufgrund der geringen Patientenzahl sei eine Nutzenableitung auf Basis der Studie weder sinnvoll noch möglich. Der pU gibt an, die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie GS-US-311-1089 aus Vollständigkeitsgründen zu beschreiben.

Dem Vorgehen des pU, die Studie GS-US-311-1089 nicht zur Nutzenbewertung heranzuziehen, wird gefolgt. Auf eine weitere Kommentierung der Studie wird aus diesem Grund verzichtet.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellungen 1 und 3 durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellungen 1 und 3 durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellungen 1 und 3 ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Der pU hat keine Informationsbeschaffung für die Fragestellungen 2 und 4 durchgeführt.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu prüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevanten RCT.

2.8.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass derzeit keine Studien im Anwendungsgebiet der therapie-naiven und vorbehandelten Patienten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Dieser Einschätzung wird gefolgt.

2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF herangezogen.

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF herangezogen.

2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF herangezogen.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF herangezogen.

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Da der pU keine Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens präsentiert, macht er in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers keine Angaben zur Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen.

2.8.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU stellt fest, dass für die zu bewertende Wirkstoffkombination FTC/RPV/TAF keine klinischen Studien und damit auch keine für eine Nutzenbewertung geeigneten Studien im untersuchten Anwendungsgebiet vorliegen. Der pU postuliert dennoch (für therapienaive Erwachsene) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF und leitet diese Einschätzung aus dem Vorgehen im Zulassungsverfahren ab. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Der pU beschreibt, dass die Zulassung von FTC/RPV/TAF auf einer Bioäquivalenzstudie basiere. Diese Studie zeige für FTC/RPV/TAF im Hinblick auf FTC und TAF vergleichbare Plasmaspiegel wie unter FTC/TAF in Kombination mit Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI). Im Hinblick auf RPV seien für die Kombination FTC/RPV/TAF ebenfalls vergleichbare Plasmaspiegel wie unter der Einzeltablette RPV gezeigt worden [4]. Des Weiteren wäre bestätigt worden, dass es in der Koformulierung keine Wechselwirkungen zwischen TAF und RPV gäbe.

Eine klinische Grundlage für die Zulassung von FTC/RPV/TAF bilden laut pU die klinischen Daten der enthaltenen Substanzen, und zwar Daten zu RPV und zur Sockeltherapie FTC/TAF (in Kombination mit unterschiedlichen 3. Kombinationspartnern). Aufgrund der Ergebnisse der oben genannten Bioäquivalenzstudie könne die klinische Evidenz zu den Einzelsubstanzen FTC/TAF und RPV grundsätzlich auf die Kombination FTC/RPV/TAF extrapoliert werden:

Für **therapienaive erwachsene Patienten** (Fragestellung 1) sei zum einen der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen für RPV (Beleg für einen geringen Zusatznutzen) zu übertragen [5,6]. Zum anderen wäre durch die Sockeltherapie FTC/TAF ein im Vergleich zu FTC/TDF deutlich verbessertes Sicherheitsprofil bei mindestens gleich guter Wirksamkeit für FTC/RPV/TAF zu erwarten. Der pU verweist an dieser Stelle auf die Daten, die mit dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung zu FTC/TAF eingereicht wurden [7]. Der Vergleich von

FTC/TAF und FTC/TDF erfolge hier jeweils in Kombination mit dem 3. Kombinationspartner EVG/COBI. In der Gesamtschau ließe sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF bei den therapienaiven erwachsenen Patienten ableiten.

Für **vorbehandelte erwachsene Patienten** (Fragestellung 3) könne keine Extrapolation der Ergebnisse zum Zusatznutzen vorgenommen werden, da bisher noch keine datenbasierte Nutzenbewertung für RPV in dieser Population vorgenommen wurde. Entsprechend leitet der pU für diese Population keinen Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF ab.

Der Argumentation des pU zur Ableitung des Zusatznutzens wird nicht gefolgt. Ungeachtet der Ausführungen des pU zur angenommenen Bioäquivalenz wäre der Nachweis eines Zusatznutzens von Rilpivirin in der Monotherapie beziehungsweise in der Kombination als FTC/RPV/TDF, auf den der pU seine Argumentation basiert, für den vom pU betrachteten Vergleich (FTC/RPV/TAF versus FTC/RPV/TDF) nicht von Bedeutung: Rilpivirin ist nicht nur Bestandteil der zu bewertenden Wirkstoffkombination sondern auch Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zur Klärung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung trägt die Feststellung des Zusatznutzens von Rilpivirin also nichts bei.

Zum Vergleich von FTC/TAF versus FTC/TDF für die Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) präsentiert der pU weder die Daten der von ihm genannten Studien mit dem 3. Kombinationspartner EVG/COBI (in beiden Studienarmen), noch zeigt er, dass der 3. Kombinationspartner (EVG/COBI versus RPV) keinen Einfluss auf die Behandlungseffekte von FTC/TAF beziehungsweise FTC/TDF hat und die Ergebnisse der Studie mit EVG/COBI deshalb auf die vorliegende Fragestellung übertragbar wären. Auf eine weitere Kommentierung der Argumentation des pU wird aus diesen Gründen verzichtet.

Da für keine der 4 Fragestellungen Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF vorliegen, weder in der freien noch in der fixen Kombination, ist ein Zusatznutzen für keine der 4 Fragestellungen belegt.

2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF eingesetzt.

2.8.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF herangezogen.

2.8.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Der pU begründet in Modul 4A (Abschnitt 4.5.3) warum aus seiner Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

Der pU beschreibt, dass aktuell zwei Studien durchgeführt werden, in denen die Umstellung auf FTC/RPV/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie (EFV/FTC/TDF beziehungsweise FTC/RPV/TDF) verglichen wird. Ergebnisse aus diesen Studien liegen zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers nicht vor.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine Studie zur Bewertung von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurde, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU beschriebenen Endpunkte nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekt an, dass die Wirkstoffkombination FTC/RPV/TAF laut Fachinformation zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mindestens 35 kg wiegen, mit dem HIV-1 infiziert sind und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA- Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, zugelassen ist [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert FTC/RPV/TAF ein sehr gutes Wirksamkeitsprofil sowie ein im Vergleich zu bereits auf dem Markt verfügbaren Wirkstoffen verbessertes Sicherheitsprofil.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU unterscheidet die GKV-Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren. Er begründet dies mit der geringen Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten und dem entsprechenden Vorgehen des G-BA [8,9].

Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut (RKI) [10,11] und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie aller Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART) [12] sowie konstanten Neuinfektionen geht der pU 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 [13], aber noch nicht mit einer ART behandelten Patienten.

Ausgehend von 2 deutschen Kohortenstudien [14,15] ermittelt der pU gewichtet, dass 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und 2,6 % der Patienten Primärresistenzen gegen NNRTI aufweisen und damit für eine Gabe von FTC/RPV/TAF nicht infrage kommen. Um Doppelzählung zu vermeiden, berücksichtigt der pU in seiner Berechnung, dass ein Anteil von 1,7 % der Patienten [14,15] eine Primärresistenz gegenüber einem NRTI und einem NNRTI aufweist.

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden. Der pU nimmt einen Anteilswert von 0,45 % an [16], die ebenfalls für eine Gabe von FTC/RPV/TAF nicht in Betracht zu ziehen sind.

Ebenso kommen Patienten mit einer Viruslast von > 100 000 HIV-1-RNA- Kopien/ml für die Behandlung mit FTC/RPV/TAF nicht infrage. Der pU nimmt einen Anteilswert von 30,6 % an [16], die ebenfalls für eine Gabe von FTC/RPV/TAF nicht indiziert sind.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87 % der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist. Damit kommen laut pU 2968 bis 9131 therapienaive GKV-Patienten für die Gabe von FTC/RPV/TAF infrage.

Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Der pU schätzt auf der Basis der Angaben des RKI [10,11], dass 2016 geschätzt 67 100 Patienten mit 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 11,4 % eine K103N-Mutation auf. Diese Angabe ermittelt der pU die Daten von Charpentier et al. (2013) [17] und Miller et al. (2012) [18]. Er berücksichtigt nur diese Mutation, da Resistenzmutationen bei vorbehandelten Patienten meist vergesellschaftet auftreten und dies die häufigste darstellt.

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden. Der pU nimmt einen Anteilswert von 0,45 % an [16], die aufgrund dieser schwerwiegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls von einer möglichen Gabe von FTC/RPV/TAF auszuschließen sind.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist. Damit kommen laut pU 11 842 bis 51 489 vorbehandelten GKV-Patienten pro Jahr für die Gabe von FTC/RPV/TAF infrage.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zahl der therapienaiven Patienten des pU ist nachvollziehbar. Jedoch ist nur die angegebene Obergrenze in der Größenordnung plausibel, da nur dies der Anzahl der Patienten entspricht, für die das Medikament zugelassen ist. Weiterhin ist es möglich, dass auch bisher nicht diagnostizierte Patienten (13 200) [13], die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer ART-Initialtherapie beginnen. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl an Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Die Herleitung der Zahl der vorbehandelten Patienten des pU ist hinsichtlich der Untergrenze nicht nachvollziehbar. Die Annahme, dass 23 % der Patienten ihre Therapie wechseln, ist nicht plausibel, da diese Einschränkung der Zielpopulation nicht aus der Fachinformation hervorgeht. Somit ist nur die Obergrenze in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Aufgrund der konstanten Anzahl von Neuinfektionen und einer rückläufigen Sterblichkeit geht der pU von einem Anstieg der Prävalenz aus. Diese Angabe ist plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für therapienaive erwachsene Patienten legt der G-BA EFV oder Dolutegravir (DTG) oder RPV in Kombination mit 2 NRTI (FTC/TDF oder ABC/3TC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren legt der G-BA EFV in Kombination mit ABC/3TC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für vorbehandelte Patienten legt der G-BA eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere bei Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Auf Grundlage der Beschlüsse des G-BA und von GKV-Verordnungsdaten geht der pU davon aus, dass die Mehrheit der Patienten 2 NRTI als Sockeltherapie und einen 3. Kombinationspartner erhalten. Der pU wählt FTC/TDF als bevorzugte Sockeltherapie, weil „FTC/TDF bei der deutlichen Mehrheit aller erwachsenen Patienten bei der Umstellung verwendet wird“. Als Kombinationspartner wählt er aus jeder relevanten Substanzklasse (NNRTI, Integrasehemmer [INI], Proteasehemmer [PI]) und CCR5-Antagonisten) einen aus. Er stellt die Kosten für 4 Regime dar (EFV/RPV/TDF, Darunavir [DRV]+Ritonavir [RTV]+FTC/TDF, DTG+FTC/TDF, MRC+FTC/TDF), die nach seiner Aussage eine repräsentative Auswahl darstellen. Eine genaue Erläuterung zur Erhebung dieser Versorgungsanteile fehlt.

Der Operationalisierung der individualisierten ART des pU wird aufgrund der fehlenden Informationen zur Erhebung der Versorgungsanteile nicht gefolgt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe vorbehandelte Patienten wird die Spannweite der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Es werden beispielhaft eine kostengünstige Kombination EFV+ABC+3TC und eine kostenintensive Therapie MRC+FTC/TDF dargestellt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

Die Behandlungsdauer für die Einzelsubstanzen EFV, ABC, 3TC, die zusätzlich betrachtet werden, beträgt 365 Tage.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen.

EFV und 3TC werden 1-mal täglich eingenommen. ABC wird 2-mal täglich eingenommen.

3.2.3 Kosten

FTC/RPV/TAF ist mit Stand vom 15.07.2016 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten sind korrekt.

Die Angaben des pU zu den Kosten von EFV, DTG, RPV, FTC/TDF, ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, TDF/FTC/RPV, DRV, RTV und MRC sind plausibel und geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2016 wieder.

Der Apothekenverkaufspreis betrug am 15.05.2016 281,54 € für eine Packung ABC (60 Tabletten) mit Rabatten von 1,77 € und 58,00 €. Der Apothekenverkaufspreis betrug am 15.05.2016 531,86 € für eine Packung 3TC (80 Tabletten) mit Rabatten von 1,77 € und 24,72 €.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass die EBM-Ziffer 32821 („Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten“, 260,00 €) vor der Gabe von MRC abgerechnet werden kann. Außerdem kann die EBM-Ziffer 32529 („HLA-Typisierung“, 76,70 €) vor der Gabe von ABC abgerechnet werden. Das ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von EFV+FTC/TDF, DRV+RTV+TDF/FTC, DTG+TDF/FTC, RAL+FTC/TDF, RAL+ABC/3TC, DRV+RTV+FTC/TDF, DLG+FTC/TDF, MRC+FTC/TDF sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten betragen 10 107,38 € für EFV+ABC+3TC und 21 756,35 € für MRC+FTC/TDF.

3.2.6 Versorgungsanteile

Für das erste Jahr nach der Markteinführung geht der pU von einem Versorgungsanteil von 8 % bei den nicht vorbehandelten Patienten der GKV-Zielpopulation aus (im zweiten Jahr

von 7 % und im dritten Jahr von 5 %). Für das erste Jahr nach der Markteinführung geht der pU von einem Versorgungsanteil von 8 % bei den vorbehandelten Patienten der GKV-Zielpopulation aus (im zweiten Jahr von 13 % und im dritten Jahr von 4 %).

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Ermittlung der Zielpopulation seitens des pU ist nachvollziehbar. Die angegebenen Obergrenzen sind in der Größenordnung plausibel. Jedoch ist es möglich, dass auch die bisher noch nicht diagnostizierten Patienten (ca. 13 200), die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erfasst werden, mit einer ART-Initialtherapie beginnen. Laut Dossiervorlage ist als Zielpopulation die Anzahl an Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Die inhaltliche Operationalisierung der individualisierten ART in Form von 2 NRTI plus eines dritten Partners ist plausibel. Der pU stellt aus seiner Sicht 4 „repräsentative“ Regime dar. Aufgrund der fraglichen Repräsentativität dieser 4 Regime werden seitens des IQWiG beispielhaft die Kosten für die Kombinationen EFV+ABC+3TC (10 107,38 €) und MRC+FTC/TDF (21 756,35 €) als Spannweite aufgezeigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

FTC/RPV/TAF wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: FTC/RPV/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Erwachsene ^a	Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
Therapienaive Jugendliche ^{a, b}	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Erwachsene ^a	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	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Jugendliche ^{a, b}		Zusatznutzen nicht belegt
a: mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralfenamid		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
FTC/RPV/TAF	Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ^b	2698–9131	Die Ermittlung der Zielpopulation des pU ist nachvollziehbar. Die angegebenen Obergrenzen sind in der Größenordnung plausibel.
	Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ^b	11 842–51 489	Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren, da der Anteil der Jugendlichen unter den HIV-Infizierten sehr gering ist. Diese Vorgehensweise ist plausibel.
<p>a: Angaben des pU b: ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus, pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
FTC/RPV/TAF	Therapienaive / vorbehandelte Patienten ^{b, c}	13 808,23 ^d	Die Angaben des pU sind plausibel.
Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir + 2 NRTI (Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin)	Therapienaive Erwachsene ^b	11 039,63 ^d – 17 829,40 ^e	Die Angaben des pU sind plausibel.
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Therapienaive Jugendliche ^{b, c}	11 039,63 ^d	Die Angaben des pU sind plausibel.
individuelle ART	Vorbehandelte Patienten ^{b, c}	13 808,23 ^d – 33 814,25 ^e	Die inhaltliche Operationalisierung der individuellen ART in Form von 2 NRTI plus eines dritten Partners ist plausibel. Der pU stellt 4 „repräsentative“ Regime dar. Aufgrund der fraglichen Repräsentativität dieser 4 Regime werden seitens des IQWiG beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Efavirenz+Abacavir+Lamivudin (10 107,38 €) und Maraviroc+Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (21 756,35 €) als Spannweite aufgezeigt.
<p>a: Angaben des pU b: mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml c: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. e: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. FTC/RPV/TAF sollte einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden; die Filmtablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden. Obwohl sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine ART das Risiko einer sexuellen HIV-Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.“

Die gleichzeitige Anwendung von FTC/RPV/TAF mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), Antimykotika (zum Beispiel Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin), Protonenpumpenhemmern (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol), Dexamethason (außer einmalige Dosierung) und Johanniskraut wird nicht empfohlen.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- *Virologisches Versagen und Entwicklung von Resistenzen*
- *Herz-Kreislauf-System*
- *HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion*
- *Lebererkrankung*
- *Gewicht und metabolische Parameter*
- *Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero*
- *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*
- *Opportunistische Infektionen*
- *Osteonekrose*
- *Nephrotoxizität*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*
- *Sonstige Bestandteile*

TAF ist ein Substrat für den P-Glykoprotein-Transporter (P-gp). Substanzen, die die Aktivität von P-gp stark beeinflussen, können zu einer veränderten Aufnahme von TAF führen.

Eine Dosisanpassung von FTC/RPV/TAF bei Erwachsenen oder Jugendlichen (≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg) mit einer geschätzten CrCl von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 30 mL/min sollte keine Therapie mit FTC/RPV/TAF eingeleitet werden, da zur Anwendung von FTC/RPV/TAF bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen.

Bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten kann das Absetzen von FTC/RPV/TAF zu einer Exazerbation der Hepatitis führen.

Eine Dosisanpassung von FTC/RPV/TAF bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde FTC/RPV/TAF nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von FTC/RPV/TAF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung von FTC/RPV/TAF nicht erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von FTC/RPV/TAF bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 35 kg ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von FTC/RPV/TAF oder den Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. FTC/RPV/TAF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob RPV, FTC und TFV Auswirkungen auf Neugeborene/ Kinder haben. Daher sollte FTC/RPV/TAF während der Stillzeit nicht angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Gilead. Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 01.08.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. European Medicines Agency. CHMP assessment report: Odefsey; international non-proprietary name; emtricitabine / rilpivirine / tenofovir alafenamide; procedure no.: EMEA/H/C/004156/0000. 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Rilpivirin [online]. 05.07.2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil [online]. 05.07.2012. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralafenamid [online]. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/233/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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; Dolutegravir [online]. 07.08.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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; Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin [online]. 19.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_TrG.pdf.

10. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. 2012.
11. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 2013.
12. 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.
13. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 2015.
14. 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.
15. 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.
16. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons in D:A:D [Poster]. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06.03.2013; Atlanta, USA. 2013.
17. Charpentier C, Lambert-Niclot S, Visseaux B, Morand-Joubert L, Storto A, Larrouy L et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(10): 2197-2198.
18. Miller MD, Haddad M, Su C, Gibbs C, McColl DJ, Guyer B. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. *Antivir Ther* 2012; 17(6): 993-999.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Niemetz, Ingo	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?