

IQWiG-Berichte – Nr. 596

**Elvitegravir/Cobicistat/
Emtricitabin/
Tenofoviridisoproxil
(HIV-Infektion bei
Jugendlichen) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A17-59
Version: 1.0
Stand: 07.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (HIV-Infektion bei Jugendlichen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.11.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-59

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:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Claudia Selbach
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Vjollcë Olluri
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil, HIV-Infektionen, Adoleszent, Nutzenbewertung

Keywords: Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil, HIV Infections, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
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 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	6
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	7
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	7
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	7
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	7
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	7
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	8
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	8
2.7.2.3.2 Studienpool	9
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	9
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	9
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	10
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	10
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	10
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	10

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	10
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	11
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	11
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	11
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	11
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	11
3	Kosten der Therapie	12
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	12
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	12
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	12
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	14
3.2.1	Behandlungsdauer	15
3.2.2	Verbrauch	15
3.2.3	Kosten.....	15
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	16
3.2.6	Versorgungsanteile	16
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	16
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	17
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	17
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	17
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	18
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
5	Literatur	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TDF.....	3
Tabelle 3: EVG/COBI/FTC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TDF.....	5
Tabelle 5: EVG/COBI/FTC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 6: EVG/COBI/FTC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	18
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ART	antiretrovirale Therapie
COBI	Cobicistat
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRC	Maraviroc
NRTI	nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TAF	Tenofoviralfenamid
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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.11.2017 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen 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 Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 der Dossierbewertung 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. 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 2.6	<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 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.11.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem humanem Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TDF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten	individuelle ART 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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin;
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Für die vorliegende Fragestellung liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: EVG/COBI/FTC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten	individuelle ART 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
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem humanem Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TDF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten	individuelle ART 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

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin;
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu EVG/COBI/FTC/TDF (Stand zum 04.10.2017)
- bibliografische Recherche zu EVG/COBI/FTC/TDF (letzte Suche am 04.10.2017)
- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TDF (letzte Suche am 04.10.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TDF (letzte Suche am 11.12.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie für die vorliegende Nutzenbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF zur Behandlung von Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: EVG/COBI/FTC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten	individuelle ART 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
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofovirdisoproxil(fumarat)		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der in der vorliegenden Indikation ebenfalls keinen Zusatznutzen für EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) 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.

Damit entspricht der pU der Festlegung des G-BA.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist, den Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, die kein TDF enthalten, zu bewerten. Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

Die Kriterien des pU für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind zur Beantwortung der Fragestellung weitgehend geeignet. Lediglich der Ausschluss von Studien zu Patientinnen und Patienten mit anderen Infektionen wird vom pU nicht näher erläutert und ist nicht nachvollziehbar, da Patientinnen und Patienten mit einer Koinfektion wie zum Beispiel Hepatitis B gemäß Zulassung nicht von einer Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF ausgeschlossen sind [3]. Die Vorgehensweise des pU hat jedoch keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools und somit keine weiteren Konsequenzen für die Bewertung.

2.7.2.2 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 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (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, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs 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 RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchstrategie im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal wurde nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So berücksichtigt der pU bei seiner Suche in der Advanced Search keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Wirkstoffkombination [4,5]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien mit EVG/COBI/FTC/TDF gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (NCT01497899) zu einer Studie zu EVG/COBI/FTC/TDF nicht über die Suche im ICTRP Search Portal gefunden. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung zwar nicht relevant, sie wurde aber in einer vorangegangenen Dossierbewertung [6] eingeschlossen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Daraus ergab sich keine relevante Studie für die vorliegende Dossierbewertung.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert keine relevante Studie (RCT) zum Nachweis des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

Im Abschnitt zu weiteren Untersuchungen (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.1) führt der pU die Zulassungsstudie GS-US-236-0112 [7] in seiner Studienliste auf. Der pU gibt an, dass diese Studie nicht im Anwendungsgebiet liege, da lediglich therapienaive Jugendliche eingeschlossen wurden. Entsprechend stellt der pU keine Ergebnisse dieser Studie dar. Der Einschätzung des pU wird gefolgt, weil die Zulassung von EVG/COBI/FTC/TDF auf vorbehandelte Patienten (bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen) beschränkt ist [3].

Insgesamt legt der pU keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor und er beansprucht auch keinen Zusatznutzen für die vorliegende Indikation. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine RCTs vor (siehe Abschnitt 2.3).

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF herangezogen.

2.7.2.6 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 EVG/COBI/FTC/TDF herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Da der pU keine relevante Studie identifiziert hat, macht er auch keine Angaben zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

2.7.2.8.2 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 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass aufgrund der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/Tenofoviralafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) kein therapeutischer Bedarf für EVG/COBI/FTC/TDF bestehe. Für Patientinnen und Patienten in anderen europäischen Ländern, in denen EVG/COBI/FTC/TAF derzeit noch nicht zur Verfügung stehe, stelle EVG/COBI/FTC/TDF eine hochwirksame und gut verträgliche Therapieoption für HIV-1-infizierte, antiretroviral vorbehandelte Jugendliche dar. Der pU gibt an, dass keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patientinnen und Patienten vorliegen und leitet daher keinen Zusatznutzen ab.

Dem pU wird darin gefolgt, dass in der vorliegenden Indikation keine Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF vorliegen. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF eingesetzt.

2.7.2.9.2 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 EVG/COBI/FTC/TDF herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet wurden. Er identifiziert keine RCTs, die für eine Bewertung des Zusatznutzens geeignet sind.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem HIV stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TDF. EVG/COBI/FTC/TDF ist zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg zugelassen, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten [3].

Außerdem sollte eine Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min nicht eingeleitet werden [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass für EVG/COBI/FTC/TDF in der vorliegenden Indikation im deutschen Versorgungskontext kein therapeutischer Bedarf mehr besteht, da EVG/COBI/FTC/TAF auf dem Markt ist, außer für die Patientinnen und Patienten, für die keine anderen Optionen als TDF-haltige Regimes infrage kommen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Patientenzahl in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [8]. Die Datenbankabfrage bezieht sich auf den Datenstand vom 01.09.2017 (Berichtszeitraum bis Ende Juni 2017). Der pU beschränkt seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV-1 und die Diagnosejahre 2001 bis 2017. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldedefälle in den jeweiligen Diagnosejahren differenziert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die ab dem Jahr 2001 gemeldeten Fälle, die im Jahr 2017 in die Alterskategorie ≥ 12 bis < 18 Jahre fallen. Er nimmt an, dass sämtliche gemeldeten Fälle zum Abfragezeitpunkt noch leben und ermittelt so eine Anzahl von 162 Jugendlichen im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren, die im Jahr 2017 mit HIV infiziert sind. Diese 162 Jugendlichen betrachtet der pU als Untergrenze.

Auf der anderen Seite verweist der pU auf Epidemiologische Bulletins des RKI aus den Jahren 2010 bis 2014 [9-13], in denen jeweils beschrieben wird, dass etwa 200 Kinder unter

15 Jahren mit einer HIV-Infektion leben. Diese 200 Fälle setzt der pU als Obergrenze der Anzahl von Jugendlichen im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren an, die im Jahr 2017 mit HIV infiziert sind.

Der pU nimmt an, dass alle Jugendlichen bereits mit einer ART vorbehandelt sind.

Der pU geht davon aus, dass die Rate der Resistenzmutationen gegenüber Raltegravir bei 4,9 % [14,15], gegenüber EVG bei 3,4 % [3,14] und gegenüber Dolutegravir bei 2,6 % liegt [16]. Außerdem geht er davon aus, dass die Rate an Resistenzmutationen gegenüber FTC 10,16 % [17,18] und gegenüber TDF 1,14 % ist [17-19]. Alle Raten summieren sich auf 22,2 %.

Es wird empfohlen, bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min die Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF nicht zu beginnen [3]. Damit reduziert sich die Zahl der infrage kommenden Patientinnen und Patienten laut pU um 6,9 %. Diesen Wert berechnet der pU auf Grundlage der Basischarakteristika von 35 192 HIV-positiven Patientinnen und Patienten einer prospektiven Kohortenstudie aus Europa, Australien und den USA [20]. Für die Anteilsberechnung trifft der pU die Annahme, dass die Patientenzahl mit einer Kreatinin-Clearance im Bereich von 60,1 bis 90 ml/min einer exponentiellen Verteilung folgt.

Der pU reduziert die zuvor ermittelte Anzahl der Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren, die im Jahr 2017 mit HIV infiziert sind (162 bis 200), um die Raten der Resistenzmutationen und den Anteil mit einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min (in Summe 29,1 %).

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,5 % [21,22] berechnet der pU eine Anzahl von 101 bis 123 ART-vorbehandelten Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der ART-vorbehandelten Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldedaten. Das Vorgehen ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die folgenden methodischen Schwächen führen jedoch zu Unsicherheit der Angaben:

- 1) Die vom pU angesetzte Obergrenze der Anzahl von Jugendlichen mit HIV im Jahr 2017 bezieht sich auf Kinder < 15 Jahre und nicht auf die gemäß Zulassung [3] relevante Altersgruppe.
- 2) Der pU berücksichtigt keine Sterbefälle.
- 3) Des Weiteren geht der pU nicht auf die Einschränkung der Zielpopulation auf Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg ein.
- 4) Der pU versucht, die Rate an Resistenzmutationen zu ermitteln. Gemäß Zulassung [3] sind Resistenzen gegenüber EVG, FTC und TDF zu berücksichtigen, sodass die Resistenzen gegenüber Raltegravir und Dolutegravir nicht von Relevanz sind. Weiterhin

lassen sich die Angaben des pU zur Rate an Resistenzmutationen aus den Quellen nicht vollständig nachvollziehen. Beispielsweise stützt der pU seine Angaben zu FTC auf 2 Quellen [17,18]. Es handelt sich um jeweils eine französische und eine US-amerikanische Stichprobe, in denen 14,8 % bzw. 17,9 % als Raten der Resistenzmutationen gegenüber FTC dokumentiert werden. Der vom pU auf dieser Grundlage berechnete Wert von 10,16 % lässt sich nicht reproduzieren, da im Dossier nur angegeben wird, dass eine Gewichtung nach Fallzahl und eine Extrapolation stattgefunden haben. Darüber hinaus ist unklar, ob die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind insbesondere hinsichtlich der Altersgruppe. In den beiden Quellen wurde keine Alterseinschränkung vorgenommen.

- 5) Der pU berücksichtigt darüber hinaus nicht, dass die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt ist, bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten [3].
- 6) Außerdem geht der pU davon aus, dass alle diagnostizierten Jugendlichen vorbehandelt sind ohne diese Annahme zu begründen.

Die Anzahl der Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation stellt daher eine Überschätzung dar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erwartet, dass die Anzahl der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer HIV-Infektion konstant bleibt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Der pU weist darauf hin, dass auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA verzichtet wurde. Er begründet dies damit, dass der G-BA für die hier relevante Population in vorhergehenden Verfahren bereits eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. In Anlehnung an bisher stattgefundenene Nutzenbewertungsverfahren mit Bezug auf die HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, geht der pU von folgender zweckmäßigen Vergleichstherapie aus:

einer individuellen ART 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.

Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

In Anlehnung an bisherige G-BA-Beschlüsse [23-29] im Anwendungsgebiet HIV im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Jugendliche operationalisiert der pU die individuelle ART als eine Dreifachkombination bestehend aus 2 nukleosidalen und nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) als Sockeltherapie und einem 3. Partner.

Der pU wählt FTC/TDF als bevorzugte Sockeltherapie. Er berücksichtigt als kostengünstigen 3. Kombinationspartner Efavirenz (EFV) und als kostenintensiven 3. Kombinationspartner Dolutegravir (DTG), da laut pU auf diese Weise die größtmögliche Spanne der Therapiekosten aufgezeigt wird.

Der Operationalisierung der individualisierten ART des pU wird nicht gefolgt. Für die Untergrenze ist der Wirkstoff Lamivudin (3TC) kostengünstiger als FTC. Für die Obergrenze ist der Wirkstoff Maraviroc (MRC) hingegen ein kostenintensiverer Kombinationspartner als DTG.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von EVG/COBI/FTC/TDF sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen der Zulassung [3].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [16,30,31].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von EVG/COBI/FTC/TDF sind fehlerhaft dargestellt, da anstelle der Kombination mit TDF der Verbrauch der Kombination mit TAF ausgewiesen ist. In den weiteren Schritten berücksichtigt der pU jedoch TDF, sodass die Kosten von der fehlerhaften Darstellung beim Verbrauch nicht betroffen sind. Gemäß der Zulassung wird täglich 1 Tablette EVG/COBI/FTC/TDF eingenommen [3].

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [16,30,31].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der zu bewertenden Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, außer EFV, geben korrekt den Stand der Lauer-Tabule vom 15.09.2017 bzw. 01.10.2017 wieder.

Der pU berücksichtigt bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht den Festbetrag und den Herstellerrabatt von EFV.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass im Vergleich von dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für EVG/COBI/FTC/TDF Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 13 160,68 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten zu EVG/COBI/FTC/TDF sind plausibel und nachvollziehbar.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle ART bestimmt. Der pU operationalisiert dies als EFV + FTC/TDF für die Untergrenze und DTG + FTC/TDF für die Obergrenze.

Der Operationalisierung der individualisierten ART des pU wird nicht gefolgt. Für die Untergrenze ist der Wirkstoff 3TC kostengünstiger als FTC. Für die Obergrenze ist der Wirkstoff MRC hingegen ein kostenintensiverer Kombinationspartner als DTG.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von EVG/COBI/FTC/TDF ausführlich dar. Allerdings geht er davon aus, dass EVG/COBI/FTC/TDF in der Population der jugendlichen Patientinnen und Patienten in Deutschland nicht eingesetzt wird. Dies begründet er damit, dass EVG/COBI/FTC/TDF von EVG/COBI/FTC/TAF ersetzt wird, das mit TAF einen TDF-basierten neuen NRTI mit verbessertem Sicherheitsprofil enthält.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der ART-vorbehandelten Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen behaftet. Die Angaben stellen insgesamt eine Überschätzung dar.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechend den Arzneimittelkosten von EVG/COBI/FTC/TDF. Diese sind plausibel und nachvollziehbar.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle ART bestimmt. Der pU operationalisiert dies als EFV + FTC/TDF für die Untergrenze und DTG + FTC/TDF für die Obergrenze.

Der Operationalisierung der individualisierten ART des pU wird nicht gefolgt. Für die Untergrenze ist der Wirkstoff 3TC kostengünstiger als FTC. Für die Obergrenze ist der Wirkstoff MRC hingegen ein kostenintensiverer Kombinationspartner als DTG.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

EVG/COBI/FTC/TDF wird zur Behandlung der Infektion mit dem HIV-1 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen 1 der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind.

EVG/COBI/FTC/TDF wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF für die Patientenpopulation der Jugendlichen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: EVG/COBI/FTC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten	individuelle ART 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
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
EVG/COBI/FTC/TDF	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten	101–123	Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der ART-vorbehandelten Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen behaftet. Die Angaben stellen insgesamt eine Überschätzung dar.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)			

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 Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
EVG/COBI/FTC/TDF	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten	13 160,68	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel und nachvollziehbar.
individuelle ART	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen 1 der 3 enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten	11 776,97–17 829,40	Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle ART bestimmt. Der pU operationalisiert dies als EFV + FTC/TDF für die Untergrenze und DTG + FTC/TDF für die Obergrenze. Der Operationalisierung der individualisierten ART des pU wird nicht gefolgt. Für die Untergrenze ist der Wirkstoff 3TC kostengünstiger als FTC. Für die Obergrenze ist der Wirkstoff MRC hingegen ein kostenintensiverer Kombinationspartner als DTG.

a: Angaben des pU. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechend den Arzneimittelkosten. 3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; MRC: Maraviroc; NRTI: nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)

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 Anpassung präsentiert.

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

EVG/COBI/FTC/TDF darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da dies potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen EVG/COBI/FTC/TDF führen kann: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Cisaprid, Johanniskraut, Lovastatin, Simvastatin, Pimozid, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, oral angewendetes Midazolam, Triazolam.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- *Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Erwachsenen*
- *Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen*
- *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*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*
- *Ältere Patienten*

Bei Patienten mit einer CrCl unter 70 mL/min sollte keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet werden und EVG/COBI/FTC/TDF sollte abgesetzt werden, wenn unter der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF die CrCl auf einen Wert unter 50 mL/min abfällt, da in diesem Fall eine Anpassung des Dosierungsintervalls von FTC und TDF erforderlich ist, die mit der Fixkombination nicht erreicht werden kann.

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TDF bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) wurde EVG/COBI/FTC/TDF nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TDF bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben. Bei älteren Patienten sollte EVG/COBI/FTC/TDF mit Vorsicht angewendet werden.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von EVG/COBI/FTC/TDF bei Schwangeren vor. Während der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. EVG/COBI/FTC/TDF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. European Medicines Agency. Stribild: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 23.10.2017 [Zugriff: 18.01.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002574/WC500144272.pdf.
4. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-61 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 380). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-61_Elvitegravir-CobicistatEmtricitabin-Tenofovirafenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. Gilead Sciences. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen (STR) in adolescents: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.10.2017 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01721109>.
8. Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0: HIV-Inzidenzen bei Jugendlichen in Deutschland [online]. [Zugriff: 11.09.2017]. URL: <https://survstat.rki.de>.
9. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46 [online]. 22.11.2010. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/Ausgaben/46_10.pdf?__blob=publicationFile.

10. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46 [online]. 21.11.2011. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/46_11.pdf?__blob=publicationFile.
11. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47 [online]. 26.11.2012. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/47_12.pdf?__blob=publicationFile.
12. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45 [online]. 11.11.2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/45_13.pdf?__blob=publicationFile.
13. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44 [online]. 03.11.2014. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/44_14.pdf?__blob=publicationFile.
14. Gilead Sciences International. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir); Stand der Information: März 2016.
15. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63(1): 77-85.
16. ViiV Healthcare U. K. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir); Stand der Information: Juli 2017.
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.
19. Reinheimer C, Wesner A, Keppler OT, Doerr HW, Herrmann E, Sturmer M et al. Prevalence of K65R in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate: recommendations based on the Frankfurt HIV Cohort Study Resistance Database (FHCS-RD). *Med Microbiol Immunol* 2016; 205(4): 315-320.
20. 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 no. 810; CROI. 2013.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF17 Bund [online]. 07.2017. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.

22. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Altersaufbau [online]. 2016. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2&o=2015v1>.
23. 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; Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [online]. 05.12.2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.
24. 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; Dolutegravir [online]. 07.08.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.
25. 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/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19.06.2014.
26. 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; Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin [online]. 19.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131.pdf.
27. 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; Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 16.06.2016.
28. 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/Tenofovirafenamid. 03.11.2016.
29. 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/Tenofovirafenamid. 05.01.2017.
30. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz); Stand der Information: Januar 2016.

31. Gilead Sciences International. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil); Stand der Information: April 2017.