

IQWiG-Berichte – Nr. 125

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir

**Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-02
Version: 1.0
Stand: 12.04.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.01.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-02

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

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph Stephan, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Werner
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Stefan K. Lhachimi
- Yvonne-Beatrice Schüler
- Guido Skipka
- Sibylle Sturtz
- Min Zhou

Schlagwörter: Rilpivirin, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil, Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, Nutzenbewertung

Keywords: Rilpivirine, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil, Human Immunodeficiency Virus Type 1, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| 1 Hintergrund | 7 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 7 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 7 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 8 |
| 2 Nutzenbewertung | 9 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 9 |
| 2.2 Fragestellung | 11 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 11 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 12 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 13 |
| 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 14 |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien | 15 |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 18 |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).... | 18 |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)..... | 18 |
| 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien..... | 19 |
| 2.7.2.2 Methodik und Ergebnisse von Subgruppenanalysen | 20 |
| 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 21 |
| 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung..... | 21 |
| 2.7.2.3.2 Studienpool | 22 |
| 2.7.2.4 Weitere Untersuchungen zum Zusatznutzen durch die Behandlung mit einer Einzeltablette (Single Tablet Regime)..... | 23 |
| 2.7.2.5 Kommentare zu weiteren Abschnitten von Modul 4 des Dossiers..... | 25 |
| 3 Kosten der Therapie | 26 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2) | 26 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 26 |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf | 26 |
| 3.1.3 Prävalenz und Inzidenz..... | 26 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.1.4 | Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 27 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) | 27 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 27 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 27 |
| 3.2.3 | Kosten..... | 27 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen..... | 28 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 28 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 28 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 28 |
| 4 | Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers..... | 29 |
| 4.1 | Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)..... | 29 |
| 4.2 | Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) | 29 |
| 4.3 | Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) | 29 |
| 5 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 30 |
| 5.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 30 |
| 5.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 30 |
| 5.3 | Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 30 |
| 5.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 31 |
| 5.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 31 |
| 6 | Literatur | 33 |
| | Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) | 34 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... | 8 |
| Tabelle 2: Studienpool | 12 |
| Tabelle 3: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation..... | 30 |
| Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient | 31 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ART | antiretrovirale Therapie |
| CD4 | Cluster of Differentiation 4 Receptor |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| EFA | Efavirenz |
| EMTRI | Emtricitabin |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HIV-1 | Humanes Immundefizienzvirus Typ 1 |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| NRTI | Nukleos(t)idischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor |
| PPI | Protonenpumpeninhibitor |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| RIL | Rilpivirin |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| STR | Single Tablet Regime (Behandlung mit einer Einzeltablette) |
| TENO | Tenofovirdisoproxil |

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 fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.01.2012 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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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 ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| | |
|---|--|
| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitt 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, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) |
| Kapitel 3 – Kosten der Therapie | |
| Abschnitt 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Abschnitt 3.3 | Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung |
| Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier | |
| Abschnitt 4.1 bis 4.3 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) |
| Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitt 5.1 bis 5.5 | <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] |

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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 fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (RIL/EMTRI/TENO) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.01.2012 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir) im zugelassenen Anwendungsgebiet (Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml).

Die vom pU gewählte Vergleichstherapie entsprach der vom G-BA vorab festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 3 für die Bewertung relevante Studien identifiziert (C204, C209 und C215). Keine der 3 Studien wurde mit der *fixen* Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO durchgeführt, stattdessen wurde in allen 3 Studien Rilpivirin in freier Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir verwendet. Diese Studien wurden für die vorliegende Fragestellung als relevant angesehen, da die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entsprach.

Die Bewertung des Instituts weicht hinsichtlich der Anzahl relevanter Studien maßgeblich vom Vorgehen des pU ab. Die seitens des Instituts zusätzlich eingeschlossene Studie C204 ist für die Beantwortung der Fragestellung relevant. Der pU hat die Studie C204 ausgeschlossen, obwohl sie den von ihm im Dossier selbst definierten Einschlusskriterien entspricht. Das Institut schätzt jedoch den möglichen Einfluss dieser Studie auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung aufgrund der geringen Anzahl relevanter Patienten als sehr gering ein.

Neben der fehlenden Betrachtung der Ergebnisse der C204-Studie in der Nutzenbewertung ergab sich jedoch ein schwerwiegender Mangel im Dossier des pU: Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt oder potenzielle Effektmodifikatoren untersucht. Gemäß den Dossievorlagen sollen, soweit sinnvoll, mindestens die Faktoren Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium bezüglich einer möglichen Effektmodifikation untersucht werden. Solche Analysen wurden jedoch vom pU im Dossier weder vorgelegt noch wurde der Verzicht auf diese Analysen begründet. Bei der Prüfung weiterer Unterlagen ergab sich für

den Therapievergleich von Rilpivirin und Efavirenz (jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus 2 NRTIs) beim Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Diese Daten belegen bei Männern, nicht aber bei Frauen ein statistisch signifikant besseres virologisches Ansprechen unter der Behandlung mit Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz. Die Kenntnis der durch das Geschlecht bedingten Effektmodifikation eines bewertungsrelevanten Endpunktes macht eine Betrachtung dieser Subgruppenergebnisse zwingend notwendig. Eine vollständige Datengrundlage für eine solche Bewertung stand im Dossier des pU nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers des pU. Diese ist insbesondere dadurch bedingt, dass relevante und in den Dossiervorlagen geforderte Subgruppenanalysen vom pU nicht vorgelegt wurden, ohne dass dies vom pU begründet wurde. Darüber hinaus wurde eine relevante Studie vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen, von der allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass sie die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung nicht wesentlich beeinflusst.

Vom pU wurde zusätzlich untersucht, ob die Gabe einer vollständigen antiretroviralen Kombinationstherapie als Einzeltablette (Single Tablet Regime [STR]) einen Zusatznutzen im Vergleich zur Gabe von Einzelkomponenten (Nicht-STR-Behandlung) hat. Die vom pU vorgelegten Analysen waren jedoch prinzipiell nicht zur Beantwortung dieser Fragestellung geeignet, da lediglich der Effekt eines Behandlungsschemas „1-mal täglich“ im Vergleich zu einem Behandlungsschema „2-mal täglich“ bei jeweiliger Mehrtablettengabe untersucht wurde.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die fixe Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir² (im Folgenden RIL/EMTRI/TENO genannt) ist gemäß Fachinformation für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen [3]:

- zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Der pU benennt Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU schließt sich damit der Festlegung des G-BA an, der Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir oder in Kombination mit Abacavir/Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien ein.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- bis zum 25.11.2011 abgeschlossene Studien des pU zur Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO (Studienliste des pU)
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zur Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO (letzte Suche am 30.08.2011, Recherchen des pU)
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zur Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 02.02.2012. Das Ergebnis der Überprüfung ergab eine Abweichung vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Der aus diesen Schritten resultierende Studienpool unterscheidet sich maßgeblich von dem des pU. Der seitens des pU dargestellte Studienpool enthält insgesamt nur 2 Studien und ist damit unvollständig. Eine weitere relevante Phase-II-Studie (C204) wurde vom pU ausgeschlossen. Das Institut folgt der Begründung des pU für den Ausschluss dieser Studie nicht (siehe 2.7.2.3). Damit ergeben sich 3 relevante Studien für die Nutzenbewertung.

² Der Einfachheit halber wird im vorliegenden Dokument der Wirkstoffname Tenofovir anstelle des im Arzneimittel vorhandenen Prodrugs Tenofoviridisoproxil verwendet.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten 3 Studien eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool

| Studie | Studienkategorie | | |
|---------------|---|---|--------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | Gesponserte Studie ^a (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) |
| C204 | ja | ja | nein |
| C209 (ECHO) | ja | ja | nein |
| C215 (THRIVE) | ja | ja | nein |

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

Keine der 3 Studien wurde mit der *fixen* Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO durchgeführt, stattdessen wurde in allen 3 Studien Rilpivirin in freier Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir verwendet. Diese Studien wurden für die vorliegende Fragestellung als relevant angesehen, da die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entsprach.

Die Bewertung des Instituts weicht hinsichtlich der Anzahl relevanter Studien maßgeblich vom Vorgehen des pU ab. Die seitens des Instituts zusätzlich eingeschlossene Studie C204 ist für die Beantwortung der Fragestellung relevant. Der pU hat die Studie C204 ausgeschlossen, obwohl sie den von ihm im Dossier selbst definierten Einschlusskriterien entspricht. Das Institut schätzt jedoch den möglichen Einfluss dieser Studie auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung aufgrund der geringen Anzahl relevanter Patienten als sehr gering ein (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Neben der fehlenden Betrachtung der Ergebnisse der C204-Studie in der Nutzenbewertung ergab sich jedoch ein schwerwiegender Mangel im Dossier des pU: Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt oder potenzielle Effektmodifikatoren untersucht. Gemäß den Dossievorlagen sollen, soweit sinnvoll, mindestens die Faktoren Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium bezüglich einer möglichen Effektmodifikation untersucht werden. Solche Analysen wurden jedoch vom pU im Dossier weder vorgelegt noch wurde der Verzicht auf diese Analysen begründet (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Zur Abschätzung des möglichen Einflusses fehlender Subgruppenanalysen auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung wurde auf Modul 4 des parallel vom Institut bewerteten Dossiers zu Rilpivirin (Einzelwirkstoff) zurückgegriffen [4]. Dabei ergab sich für den Therapievergleich von Rilpivirin und Efavirenz (jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus 2 NRTIs) beim Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht [4,5]. Diese Daten belegen bei Männern, nicht aber bei Frauen ein statistisch signifikant besseres virologisches Ansprechen unter der Behandlung mit Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz. Die Kenntnis der durch das Geschlecht bedingten Effektmodifikation eines bewertungsrelevanten Endpunktes macht eine Betrachtung dieser Subgruppenergebnisse zwingend notwendig. Eine vollständige Datengrundlage für eine solche Bewertung stand im Dossier des pU nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers des pU. Diese ist insbesondere dadurch bedingt, dass relevante und in den Dossierunterlagen geforderte Subgruppenanalysen vom pU nicht vorgelegt wurden, ohne dass dies vom pU begründet wurde. Darüber hinaus wurde eine relevante Studie vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen, von der allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass sie die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung nicht wesentlich beeinflusst.

Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers wird der Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt angesehen.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie 4.3.2.1.2 des Dossiers. Die vom pU gemachten Angaben zu Subgruppenanalysen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.5 sowie 4.3.1.3.6 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers ergibt sich aus den vom pU vorgelegten Daten kein Beleg für einen Zusatznutzen für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vom pU wurde zusätzlich untersucht, ob die Gabe einer vollständigen antiretroviralen Kombinationstherapie als Einzeltablette (Single Tablet Regime [STR]) einen Zusatznutzen im Vergleich zur Gabe von Einzelkomponenten (Nicht-STR-Behandlung) hat. Die vom pU vorgelegten Analysen waren jedoch prinzipiell nicht zur Beantwortung dieser Fragestellung geeignet, da lediglich der Effekt eines Behandlungsschemas „1-mal täglich“ im Vergleich zu einem Behandlungsschema „2-mal täglich“ bei jeweiliger Mehrtablettengabe untersucht wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.4).

Das Ergebnis der Bewertung seitens des Instituts weicht von der Bewertung des pU ab, der für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO einen Zusatznutzen ableitete.

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl, zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu den Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen ableitete.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

C204

Tibotec. A phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects: primary 48-week analysis; study TMC278-C204; clinical research report [unveröffentlicht]. 2007.

C209

Cohen C, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J. Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and THRIVE, two double-blind, randomised, phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients [Präsentationsfolien]. XVIII International AIDS Conference; 18.-23.07.2010; Wien, Österreich.

Cohen C, Moline JM, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Rhame F, Stellbrink HJ et al. Pooled week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults [online]. In: 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 17.-20.07.2011; Rom, Italien. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: <http://www.crine.org/templates/cr/pdfs/Poster-Rome-week-96-Final.pdf>.

Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P. Effect of gender and race analyses on week 48 efficacy and safety findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in ECHO and THRIVE [Poster]. 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 21.-24.10.2010; Vancouver, Kanada.

Mills A, Antinori A, Clotet B, Fisher M, Fourie J, Herrera G. Neurologic and psychiatric safety profile of TMC278 compared with efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: pooled analysis from the randomized, double blind, phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [online]. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 27.02.-02.03.2011; Boston, USA. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://www.hivandhepatitis.com/2011_conference/croi2011/posters/mills.pdf.

Mills A, Vanveggel S, Boven K, Guyer B, Chuck SK. Significantly lower incidence of lipid abnormalities and neuropsychiatric adverse events (AEs) with rilpivirine (RPV) compared to efavirenz (EFV) in treatment-naïve HIV-1-infected adult patients: emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) subset from pooled analysis of the phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [Poster]. 13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV; 14.-16.07.2011; Rom, Italien.

Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9787): 238-246.

Nelson M, Gazzard B, Walmsley S, Ruane P, Jayaweera D, Vanveggel S et al. Pooled week 48 safety and efficacy results from ECHO and THRIVE phase III trials comparing rilpivirine

vs. efavirenz in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving FTC/TDF [Poster]. 17th Annual Conference of the British HIV Association; 06.-08.04.2011; Bournemouth, Großbritannien.

Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, Eron J, Cloted B, Vanveggel S. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients failing rilpivirine (RPV, TMC278) in the phase III studies ECHO and THRIVE: 48 week analysis [online]. In: 20th International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies; 07.-11.06.2011; Los Cabos, Mexiko. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://hivdb.stanford.edu/pages/pdf/RPV_IHDRW_2011_Poster_9.pdf.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects: study TMC278-TiDP6-C209; week 48 analysis report [unveröffentlicht] 2010.

C215

Cohen C, Molina JM, Cahn P, Cloted B, Fourie J. Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and THRIVE, two double-blind, randomised, phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients [Präsentationsfolien]. XVIII International AIDS Conference; 18.-23.07.2010; Wien, Österreich.

Cohen C, Moline JM, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Rhame F, Stellbrink HJ et al. Pooled week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults [online]. In: 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 17.-20.07.2011; Rom, Italien. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: <http://www.criine.org/templates/croi/pdfs/Poster-Rome-week-96-Final.pdf>.

Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378(9787): 229-237.

Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P. Effect of gender and race analyses on week 48 efficacy and safety findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in ECHO and THRIVE [Poster]. 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 21.-24.10.2010; Vancouver, Kanada.

Mills A, Antinori A, Clotet B, Fisher M, Fourie J, Herrera G. Neurologic and psychiatric safety profile of TMC278 compared with efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: pooled analysis from the randomized, double blind, phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [online]. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 27.02.-02.03.2011; Boston, USA. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://www.hivandhepatitis.com/2011_conference/croi2011/posters/mills.pdf.

Mills A, Vanveggel S, Boven K, Guyer B, Chuck SK. Significantly lower incidence of lipid abnormalities and neuropsychiatric adverse events (AEs) with rilpivirine (RPV) compared to efavirenz (EFV) in treatment-naïve HIV-1-infected adult patients: emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) subset from pooled analysis of the phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [Poster]. 13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV; 14.-16.07.2011; Rom, Italien.

Nelson M, Gazzard B, Walmsley S, Ruane P, Jayaweera D, Vanveggel S et al. Pooled week 48 safety and efficacy results from ECHO and THRIVE phase III trials comparing rilpivirine vs. efavirenz in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving FTC/TDF [Poster]. 17th Annual Conference of the British HIV Association; 06.-08.04.2011; Bournemouth, Großbritannien.

Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, Eron J, Cloted B, Vanveggel S. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients failing rilpivirine (RPV, TMC278) in the phase III studies ECHO and THRIVE: 48 week analysis [online]. In: 20th International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies; 07.-11.06.2011; Los Cabos, Mexiko. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://hivdb.stanford.edu/pages/pdf/RPV_IHDRW_2011_Poster_9.pdf.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects: study TMC278-TiDP6-215; week 48 analysis report [unveröffentlicht]. 2010.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt Efavirenz [6] in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir (EMTRI/TENO) als zweckmäßige Vergleichstherapie für das zugelassene Anwendungsgebiet (Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 [HIV-1] bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml). Der pU schließt sich durch diese Auswahl der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie war Efavirenz in Kombination mit 2 NRTIs (Emtricitabin + Tenofovir oder Abacavir + Lamivudin). Der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU wird seitens des Instituts gefolgt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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

Der Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (RIL/EMTRI/TENO) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers vom Institut als nicht belegt angesehen. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers ist maßgeblich dadurch bedingt, dass relevante und in den Dossierunterlagen geforderte Subgruppenanalysen vom pU nicht vorgelegt wurden, ohne dass dies vom pU begründet wurde. Darüber hinaus wurde eine relevante Studie vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen, von der jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass sie die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung nicht wesentlich beeinflusst.

Im Folgenden wird zunächst die vom pU aufgeworfene Fragestellung kommentiert, um zu verdeutlichen, dass die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit nicht dadurch bedingt ist, dass der pU eine andere als die vom IQWiG als relevant angesehene Fragestellung bearbeitet hat (Abschnitt 2.7.2.1). Im Anschluss daran werden die oben genannten Punkte, die zur Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit führen, kommentiert:

- Subgruppenanalysen (Abschnitt 2.7.2.2)
- unvollständiger Studienpool (Abschnitt 2.7.2.3)

Danach wird ein weiterer relevanter Dossierinhalt kommentiert: die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen zum Zusatznutzen einer Behandlung mit einer Einzeltabelle (Single Tablet Regime [STR]) (Abschnitt 2.7.2.4). Abschließend werden die übrigen Abschnitte von Modul 4 des Dossiers kommentiert (Abschnitt 2.7.2.5).

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Das Institut schließt sich weitgehend der vom pU gewählten Fragestellung bzw. den gewählten Einschlusskriterien an.

Die Fragestellung richtet sich auf die Patientenpopulation (E1), die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit der fixen Wirkstoffkombination (RIL/EMTRI/TENO) infrage kommt [3].

Die Intervention (E2) bezeichnet nicht die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO, sondern die freie Kombination aus Rilpivirin und Emtricitabin/Tenofovir. Dieser Darstellung wird seitens des Instituts insofern gefolgt, dass Studien, in denen nicht die Fixkombination selbst, sondern die in der Fixkombination enthaltenen Einzelwirkstoffe gegeben wurden, als relevant angesehen werden, wenn die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entspricht. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde die Bioäquivalenz der Fixkombination gegenüber der freien Kombination der Wirkstoffe gezeigt. Zudem sind auch Studien relevant, in denen die Sockeltherapie EMTRI/TENO nicht in Form der Einzelwirkstoffe, sondern als Fixkombination eingesetzt wurde. Des Weiteren sind selbstverständlich auch solche Studien relevant, in denen die Fixkombination RIL/EMTRI/TENO gegeben wurde.

Die unter dem Einschlusskriterium E4 seitens des pU gewählten und in Abschnitt 4.2.2 in Modul 4 konkretisierten Endpunkte werden im Dossier als patientenrelevant definiert. Für mehrere der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Letztlich ergibt sich hieraus jedoch aufgrund der festgestellten inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers keine weitere Konsequenz. Die Ergebnisse zum virologischen Ansprechen, auf denen die inhaltliche Unvollständigkeit im Wesentlichen beruht, sind für die Bewertung relevant.

Die unter dem Einschlusskriterium E6 vorgenommene Einschränkung der Studiendauer auf ≥ 48 Wochen hält das Institut für vertretbar. Gleiches gilt für die unter dem Einschlusskriterium E7 vorgenommene Einschränkung der Publikationssprache auf Englisch und Deutsch.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Nutzenbewertung von RIL/EMTRI/TENO kommen Studien in Betracht, in denen die zu bewertende Fixkombination RIL/EMTRI/TENO gegeben wurde, die Sockeltherapie EMTRI/TENO als Fixkombination gegeben wurde, sowie Studien, in denen alle 3 Wirkstoffe einzeln gegeben wurden. Notwendige Voraussetzung für den Einschluss von Studien mit freier Kombination der Wirkstoffe ist die der Fixkombination entsprechende Dosierung der Einzelwirkstoffe.

2.7.2.2 Methodik und Ergebnisse von Subgruppenanalysen

Die Angaben des pU zur Methodik der Untersuchung von Subgruppenmerkmalen / Effektmodifikatoren befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.5) des Dossiers.

Laut Angaben des pU wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt oder Effektmodifikatoren untersucht. Der Verzicht auf solche Analysen wurde vom pU nicht begründet. Wie in der Dossievorlage gefordert, sollten (soweit sinnvoll) Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium als mögliche Effektmodifikatoren untersucht werden. Des Weiteren weist die Dossievorlage darauf hin, dass die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte immer darzustellen sind. Diese Anforderung betrifft gemäß Modul 4 des parallel vom Institut bewerteten Dossiers zu Rilpivirin (Einzelwirkstoff) u. a. die Merkmale Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit [4]. Die Merkmale Geschlecht und Alter erscheinen daher als sinnvolle Minimalanforderung für die Darstellung von Subgruppenanalysen. Der unbegründete Verzicht auf diese Subgruppenanalysen stellt eine potenzielle inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers gemäß AM-NutzenV dar.

Auch eine nachträgliche Betrachtung der Subgruppenergebnisse seitens des Instituts war nicht möglich, da die vom pU mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen solche Analysen nicht enthielten.

Wie bereits erwähnt, begründet der pU den Verzicht auf Subgruppenanalysen nicht, obwohl dies in den Dossievorlagen ausdrücklich gefordert wird. Aus Sicht des Instituts gibt es auch keine inhaltlich vertretbare Begründung für den Verzicht auf entsprechende Subgruppenanalysen. So lieferte eine Sichtung von Modul 4 des parallel vom Institut bewerteten Dossiers zu Rilpivirin (Einzelwirkstoff) für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht [4,5]. Grundlage für diese Analysen sind die 3 Studien, die auch für die vorliegende Bewertung relevant sind. Diese Daten belegen bei Männern, nicht aber bei Frauen ein statistisch signifikant besseres virologisches Ansprechen unter der Behandlung mit Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz. Die Kenntnis einer durch das Geschlecht bedingten Effektmodifikation eines bewertungsrelevanten Endpunktes machte eine Betrachtung dieser Subgruppenergebnisse seitens des Instituts zwingend notwendig. Eine vollständige Datengrundlage für eine solche Bewertung stand im Dossier des pU jedoch nicht zur Verfügung.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers aufgrund fehlender Subgruppenergebnisse zum Merkmal Geschlecht, die einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung haben

- Der Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann auf Basis des inhaltlich unvollständigen Dossiers nicht bewertet werden.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Bibliografische Literaturrecherche

Für die Identifizierung von relevanten Studien zur Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Ungeachtet dessen hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Auf eine Überprüfung der nicht geforderten bibliografischen Literaturrecherche wurde verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Hierbei wurden mehrere Mängel festgestellt. So ergab eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für ClinicalTrials.gov und das ICTRP Search Portal relevante Abweichungen. In ClinicalTrials.gov erzielte eine Prüfung mit der Suchsyntax des pU durch das Institut 10 Treffer – im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 23 Treffern. Für das ICTRP Search Portal wurden vom pU 0 Treffer als Suchergebnis angegeben. Eine Prüfung mit der Suchsyntax des pU durch das Institut ergab hier jedoch 3 Treffer. Eine Prüfung des Studienregisters ClinicalStudyResults.org durch das Institut war nicht möglich, da dieses zum Zeitpunkt der Bewertung online nicht mehr zu erreichen war.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde seitens des Instituts eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Dabei wurde eine zusätzliche, potenziell relevante Studie zur Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO identifiziert. Hierbei handelte es sich um eine Phase-II-Studie des pU (TMC278-C204), die auch in Modul 4, Tabelle 4-2 („Liste der Studien des pU – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“) aufgeführt wurde, dann jedoch in Modul 4, Tabelle 4-3 („Studien des pU, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen

wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“) als nicht relevante Studie ausgeschlossen wurde (zur Diskussion der Bedeutung dieser Studie siehe unten, Abschnitt 2.7.2.3.2). Der Ausschluss dieser Studie wurde vom pU wie folgt begründet: „Laufende Studie, Phase-2b-Studie für Rilpivirin zur Auswahl der Dosis für Phase 3 (Proof-of-Concept-Studie), keine confirmatorische Studie für Rilpivirin“. Der gewählten Begründung und dem Ausschluss der Studie kann seitens des Instituts nicht gefolgt werden. Zum einen ist weder die Studienphase noch die Frage, ob eine Studie als „confirmatorische Studie“ für das zu bewertende Arzneimittel angelegt wurde, ein generelles Kriterium für den Studieneinschluss oder –ausschluss. Entscheidend ist, ob die jeweilige Studie zur Beantwortung der Frage geeignet ist. Die Studie C204 entspricht grundsätzlich den vom pU selbst gewählten Einschlusskriterien. Zum anderen ist der pU bei der Verwendung des Ausschlussgrundes „laufend“ nicht konsequent. Auch die beiden von ihm eingeschlossenen Phase-III-Studien C209 und C215 bezeichnet der pU selbst als „laufend“, da sie jeweils auf 96 Wochen angelegt wurden und die Zulassung auf Basis der Zwischenauswertung nach 48 Wochen erfolgte. Wie für die beiden Studien C209 und C215 enthält das Dossier des pU auch für die Studie C204 einen Studienbericht mit Zwischenauswertungen. In letzter Konsequenz hätte der pU also nicht nur die Studie C204, sondern auch die Phase-III-Studien C209 und C215 mit dem Argument „laufend“ ausschließen müssen. Dann wäre allerdings gar keine Studie für die Bewertung verblieben. Insgesamt ist der Ausschluss der Studie C204 demnach nicht ausreichend begründet und der vom pU berücksichtigte Studienpool unvollständig.

Aus der Prüfung ergaben sich weitere Mängel der im Dossier dargestellten Informationsbeschaffung. So wurden vom pU in Modul 4, Tabelle 4-2 auch RCTs aufgeführt, die nicht mit der zu bewertenden Wirkstoffkombination durchgeführt wurden (z. B. FTC-301A, GS-MC-164-0111 oder R278474-C201). Des Weiteren sind die vom pU angegebenen Begründungen für die Nichtberücksichtigung einzelner Studien in Modul 4, Tabelle 4-3 nur schwer nachvollziehbar, da diese nicht den vom pU selbst benannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 des Dossiers entsprechen. Aus diesen Mängeln ergaben sich jedoch keine weiteren Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der vom pU in Modul 4 des Dossiers dargestellte Studienpool ist unvollständig, da eine relevante Studie (TMC278-C204) ausgeschlossen wurde.
- Der mögliche Einfluss der vom pU ausgeschlossenen Studie TMC278-C204 auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung wird vom Institut eingeschätzt.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der vom pU dargestellte Studienpool enthält 2 relevante Studien (TMC278-TiDP6-C209 [ECHO] und TMC278-TiDP6-C215 [THRIVE]). Wie oben erwähnt, wurde die dritte relevante Studie (TMC278-C204) vom pU ausgeschlossen, obwohl sie den von ihm selbst gewählten Einschlusskriterien entspricht. Diese Phase-II-Studie war eine Dosisfindungsstudie, die insgesamt 368 antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion einschloss und diese mit 3 unterschiedlichen Dosierungen von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz, jeweils in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir oder Zidovudin/Lamivudin, behandelte.

Nach hinlänglicher Prüfung schätzt das Institut den möglichen Einfluss dieser Studie auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung als sehr gering ein. Der Grund ist die geringe Anzahl relevanter Patienten in der Studienpopulation. In den Therapiearmen mit zulassungsgemäßer Dosierung von Rilpivirin (25 mg, N = 93) und Efavirenz (600 mg, N = 89) wurden lediglich ca. 25 % der Patienten mit der relevanten Sockeltherapie EMTRI/TENO behandelt, d. h. bei der relevanten Population handelte es sich um ca. 23 bzw. 22 Patienten. Da weiterhin nur ca. 65 % der Patienten der gesamten Studienpopulation die zulassungsgemäße niedrige Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml bei Studienbeginn aufwiesen, liegt die Anzahl der zulassungskonform behandelten Patienten noch unter diesen Zahlen; allerdings lagen konkrete Angaben im Dossier des pU hierzu nicht vor. Dem gegenüber stehen weit größere Patientenzahlen in den Studien C209 (N = 181 und N = 163) und C215 (N = 107 und N = 93) für die entsprechende Zulassungspopulation mit niedriger Viruslast und der relevanten Sockeltherapie. Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Patienten in der Studie C204 kann daher mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass die entsprechenden Resultate keinen wesentlichen Einfluss auf das Bewertungsergebnis haben.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Studie C204 entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien und wird in den Studienpool eingeschlossen.
- Der mögliche Einfluss der Studie C204 auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung wird als sehr gering bewertet.

2.7.2.4 Weitere Untersuchungen zum Zusatznutzen durch die Behandlung mit einer Einzeltablette (Single Tablet Regime)

Ein Teilaspekt der Fragestellung des pU richtet sich auf die Untersuchung des Zusatznutzens, der durch die Gabe einer vollständigen antiretroviralen Kombinationstherapie als Einzeltablette (Single Tablet Regime [STR]) im Vergleich zur Gabe von Einzelkomponenten (Nicht-STR-Behandlung) entsteht. Der pU beansprucht in diesem Zusammenhang die Anerkennung eines Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz in Kombination mit EMTRI/TENO), der sich aus der Darreichungsform als Einzeltablette (STR) im Vergleich zu einer Mehrtablettengabe (Nicht-STR) ergebe.

Die Angaben des pU zur Methodik und zu den Ergebnissen aus diesen weiteren Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.1 bis 4.3.2.3.3) des Dossiers.

Zur Identifizierung von Studien, die den Zusatznutzen einer STR-Behandlung im Vergleich zur Behandlung mit einem Nicht-STR zeigen, führte der pU eigenen Angaben zufolge eine strukturierte Suche mit dem Fokus auf aktuelle Übersichtsarbeiten bzw. Meta-Analysen durch, welche den Zusammenhang zwischen STR, Therapieadhärenz, Krankheitsprogression und Mortalität in quantitativer Art untersuchen.

Die vom pU dargestellte Methodik der Informationsbeschaffung weist mehrere Mängel auf und bleibt insgesamt unklar. So entsprechen die beschriebenen Suchstrategien nicht den in den Dossievorlagen geforderten Vorgaben, denn es fehlen zum Teil Angaben zur Suchoberfläche sowie ein Flussdiagramm und Trefferzahlen. Des Weiteren bleibt das Vorgehen bei der Selektion der Studien unklar. Darüber hinaus scheint die Informationsbeschaffung weder auf das zu bewertende Arzneimittel noch auf die spezielle Zulassungspopulation (antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) ausgerichtet zu sein.

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegte Informationsbeschaffung relevante Mängel enthält, sind die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen bereits im Grundsatz nicht für den Beleg eines Zusatznutzens der fixen Kombination RIL/EMTRI/TENO geeignet. Der pU behauptet, dass sich aufgrund der Gabe einer Einzeltablette (STR) die Therapieadhärenz bei Patienten erhöhe und eine damit verbesserte virologische Suppression ermöglicht werde. Um diese Angaben zu belegen, präsentiert der pU Meta-Analysen, die den Effekt des Behandlungsschemas „1-mal täglich“ im Vergleich zu einem Behandlungsschema „2-mal täglich“ bei verschiedensten antiretroviralen Kombinationstherapien für die Endpunkte Therapieadhärenz und virologische Suppression untersuchen. Die zugrunde liegenden RCTs untersuchten stets Kombinationstherapien mit Mehrtablettengabe, nicht jedoch Fixkombinationen als Einzeltablette (STR). Die berichteten Ergebnisse beziehen sich demnach lediglich auf den Vergleich einer Einmal- mit einer Zweimalgabe (jeweils bei Mehrtablettengabe), nicht jedoch auf die Wirkung einer STR-Behandlung im Vergleich zu einer Nicht-STR-Behandlung. Die vom pU vorgelegte Evidenz ist daher prinzipiell nicht geeignet, den Zusatznutzen einer STR-Behandlung im Vergleich zu einer Nicht-STR-Behandlung zu belegen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aus den vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen ergibt sich kein Zusatznutzen für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO.

2.7.2.5 Kommentare zu weiteren Abschnitten von Modul 4 des Dossiers

Aufgrund der festgestellten inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers erübrigt sich die Kommentierung großer Teile des vom pU vorgelegten Dossiers (Modul 4). Dies betrifft insbesondere

- Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5 des Dossiers),
- Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien (Abschnitt 4.3.1.2.1), zum Verzerrungspotenzial auf Studien- (Abschnitt 4.3.1.2.2) bzw. Endpunktebene (Abschnitte 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.5, Anhang 4-F, 4-G) und zu den Studienergebnissen (Abschnitte 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.5 des Dossiers),
- Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise (Abschnitt 4.4.1 des Dossiers),
- Angaben des pU zum Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß und zu den Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3 des Dossiers) und
- Angaben des pU zur Verwendung von Ergebnissen zu Surrogatendpunkten (Abschnitt 4.5.4 des Dossiers).

3 Kosten der Therapie

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6 des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Beschreibung der Erkrankung ist hinreichend. Nach Fach- und Gebrauchsinformation [3] wird die fixe Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (RIL/EMTRI/TENO) zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erörtert, dass Behandlungstreue eine große Wirkung auf die Verlangsamung der Krankheitsprogression ausübt. Die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO ist das erste Single Tablet Regime (STR) für nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Patienten und soll daher, laut pU, zu einer erhöhten Behandlungstreue beitragen.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Der pU führt aus, dass es laut dem RKI [7] Ende 2011 ca. 73 000 mit HIV/AIDS lebende Menschen in Deutschland gab. Davon unterzogen sich ca. 52 000 HIV-Infizierte einer antiretroviralen Therapie. Die Zahl der HIV-Neudiagnosen betrug 2011 ungefähr 2800 [7] Patienten. Davon haben laut pU ca. 50 % eine Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml. Darüber hinaus argumentiert der pU, dass ca. 20 % der HIV-Patienten einen Protonenpumpeninhibitor (PPI) einnehmen und daher aufgrund einer somit vorliegenden Kontraindikation die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO nicht einnehmen könnten. Der pU geht daher von 1120 Patienten im Anwendungsgebiet aus.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass 87 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert sind. Dieser Anteil ist in seiner Größenordnung plausibel. Somit geht der pU von einer GKV-Zielpopulation von 974 Patienten aus.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz macht der pU keine Angaben. Jedoch gibt das Institut zu bedenken, dass eine antiretrovirale Therapie (ART)-Initialtherapie über Jahre hinweg eingenommen werden kann. Daher wächst die Zielpopulation in Zukunft.

Bewertung

Die vom pU gemachten Angaben sind nur bedingt nachvollziehbar. Da, neben neu diagnostizierten Patienten, im Jahre 2011 lediglich ca. 52 000 von 73 000 HIV-Infizierten antiretroviral behandelt wurden, ist es aus Sicht des Instituts möglich, dass auch die restlichen, bisher therapienaiven Patienten (ca. 21 000) mit einer ART-Initialtherapie beginnen könnten. Weiterhin kann das Institut dem pU nicht in seiner Annahme folgen, dass ca. 20 % der HIV-Patienten einen PPI einnehmen und somit nicht für eine Behandlung mit der Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO infrage kämen, insbesondere, da die vom pU in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers zitierte Quelle „Gilead 2011c“ in Modul 5 des Dossiers nicht auffindbar ist und die in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers zitierte Quelle „IMS Health 2011“ [8] augenscheinlich keine sachdienlichen Informationen enthält. Auch stammt die Annahme des pU, dass ca. 50 % der Patienten eine Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml haben, aus einer Studienkohorte mit ungeklärter Übertragbarkeit. Das Institut geht zusammenfassend von einer Unterschätzung der vom pU angegebenen Zielpopulation aus, deren Größe kann vom Institut auf Grundlage der Angaben im Dossier jedoch nicht quantifiziert werden kann.

3.1.4 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde vom Institut der Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO auf Basis des Dossiers als nicht belegt angesehen (s. Abschnitt 2.5).

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.7 des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind plausibel.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO stammen vom 01.10.2011 und sind korrekt. Zu erwähnen ist, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie seit dem 01.01.2012 geringfügig preisgünstiger geworden ist. Der Apothekenverkaufspreis von Sustiva (600 mg Filmtabletten, 3 x 30 Stück) bspw. liegt nun bei 1263,96 € statt 1287,40 € am 01.10.2011 [9].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU weist weder für die zu bewertende Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovir (EFA + EMTRI/TENO) Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen aus. Laut Fach- und Gebrauchsinformation [3] sollte die Anwendung der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO von einem genotypischen Resistenztest (260,00 €) begleitet werden. Zudem fallen sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft Kosten für die Überwachung der Nierenfunktion an. Diese bleiben vom pU unberücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Das Institut geht davon aus, dass für die zu bewertende fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO die Jahrestherapiekosten pro Patient rund 13 400 € im ersten Jahr betragen, da vor allem der genotypische Resistenztest vor der Anwendung durchgeführt werden soll. Für die weiteren Therapiejahre ist die Angabe vom pU (13 157 €) korrekt. Der pU schreibt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 13 135 € der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFA + EMTRI/TENO zu. Diese Angabe ist ebenfalls in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU prognostiziert, dass von Januar bis Dezember 2012 die durch die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO versorgte Patientenzahl kontinuierlich von 46 auf 392 steigt, aber dennoch deutlich kleiner bleibt als die Zielpopulation. Der pU argumentiert weiterhin, dass ca. 20 % der HIV-Patienten einen PPI einnehmen, was eine Kontraindikation darstelle. Die Angaben zu den Versorgungsanteilen können vom Institut nur bedingt nachvollzogen werden und können daher sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl von 974 GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt aus Sicht des Instituts eine Unterschätzung dar. Eine genaue Schätzung kann anhand der Angaben im Dossier vom Institut nicht ermittelt werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2, Abschnitte 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir gemacht. Die Ausführungen zu weiteren für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, sind jedoch lückenhaft. So fehlen z. B. Angaben zum Wirkmechanismus von Integrase- oder Proteaseinhibitoren.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Es wird das zulassungskonforme Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation beschrieben.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die fixe Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir wird zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers nicht vollständig bewertet werden und wird daher als nicht belegt angesehen. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers basiert maßgeblich auf fehlenden Subgruppenanalysen zum Merkmal Geschlecht, die das Ergebnis der Nutzenbewertung nachweislich beeinflussen. Darüber hinaus wurde eine relevante Studie vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen, von der allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass sie die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung nicht wesentlich beeinflusst.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Die vom pU angegebenen 974 GKV-Patienten in der Zielpopulation stellen aus Sicht des Instituts eine Unterschätzung dar, insbesondere da im Jahre 2011 lediglich ca. 52 000 von ca. 73 000 HIV-infizierten Patienten antiretroviral behandelt wurden. Eine genaue Schätzung der Zielpopulation kann aufgrund der Angaben im Dossier vom Institut nicht ermittelt werden. Darüber hinaus gibt das Institut zu bedenken, dass eine ART-Initialtherapie über Jahre hinweg eingenommen wird und somit die Summe der Zielpopulation in Zukunft steigt.

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | Kommentar des Instituts |
|---|--|--|
| Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir | 974* | Die Angaben des pU zur Größe der Zielpopulation stellen aus Sicht des Instituts eine Unterschätzung dar. |
| GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer *: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. | | |

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Der pU ignoriert die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen nach der Fach- und Gebrauchsinformation, während das Institut diese Kosten berücksichtigt (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: 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 Patientenpopulation | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Kommentar des Instituts |
|--|--|--|---|
| Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir | antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml | 13 157* | Ohne die in Abschnitt 3.2.4 genannten Mängel würden die Jahrestherapiekosten pro Patient rund 13 400 € im ersten Jahr betragen [‡] . Für die weiteren Jahre ist die Angabe des pU plausibel. |
| Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovir | antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml | 13 135* | Diese Angabe ist in ihrer Größenordnung plausibel. |

GKV: gesetzliche Krankenversicherung
 *: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, ‡: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 des Dossiers.

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„Eviplera[®] ist zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA zugelassen. Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Eviplera[®] einmal täglich oral. Eviplera[®] muss zu einer Mahlzeit eingenommen werden und darf nicht gleichzeitig mit einigen Antikonvulsiva, bestimmten antimykobakteriellen Substanzen, Protonenpumpeninhibitoren, systemischem Dexamethason oder Johanniskraut angewendet werden, da es dadurch zu einem signifikanten Absinken der Plasmakonzentration von Rilpivirin und nachfolgend zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera[®] kommen kann.“

Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte der Anwendung von Eviplera® ein Resistenztest vorausgehen.

Basierend auf allen verfügbaren In-vitro- und In-vivo-Daten von nicht vorbehandelten Personen kann das Vorhandensein folgender Resistenz-assoziiierter Mutationen zu Studienbeginn die Wirkung von Eviplera® beeinträchtigen: K65R, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, H221Y, F227C, M230I und M230L. Diese Resistenz-assoziierten Mutationen sollen nur eine Anleitung für die Anwendung von Eviplera® in der nicht vorbehandelten Population sein.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Die Anwendung von Eviplera® wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min). Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Eviplera® zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate zu überwachen. Bei allen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Eviplera erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen.

Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Eviplera® angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofoviridisoproxil auch als Einzelpräparate zur Verfügung.

Eviplera® sollte bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B) mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wird nicht empfohlen.“

6 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). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-577/VerfO_2011-01-20_2011-12-17.pdf.
3. Gilead. Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2011 [Zugriff: 18.01.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Janssen-Cilag. Rilpivirin (Edurant): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. [<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung>].
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04. Köln: IQWiG; 2012. (IQWiG-Berichte; Band 127).
6. Bristol-Myers Squibb. Sustiva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 18.01.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Robert Koch-Institut. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin 2011; (46): 415-425.
8. IMS Health. Datenerhebung der Berichte IMS DPM und IMS PharaScope National [unveröffentlicht]. 2011.
9. Lauer-Fischer. Sustiva 600 mg Filmtabletten: Preisinfo [online]. In: Lauer-Taxe. 01.01.2012 [Zugriff: 12.03.2012]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/home>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. 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 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „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 |
|--------------------|---------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|---------|
| Stephan, Christoph | ja | ja / nein | ja / nein | ja / nein | ja | nein |

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. 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; Institution | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3 / Ergänzende Frage | Frage 4 / Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|---------|
| Schafberger, Armin; Deutsche AIDS-Hilfe e. V. | nein | nein / nein | nein / nein | nein / nein | ja | nein |

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 darüber hinaus 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 darüber hinaus 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 Einrichtung³, die Sie vertreten, 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 darüber hinaus 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?

³ 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 Einrichtung⁴, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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?

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.