

IQWiG-Berichte – Nr. 216

**Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir
(neues Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-03
Version: 1.0
Stand: 28.03.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.01.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-03

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Niemetz, Praxis, Kassel

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Teresa Schade
- Katharina Biester
- Dorothea Gechter
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Stefan K. Lhachimi
- Katrin Pieper
- Christoph Schürmann
- Min Zhou

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Informationsbeschaffung.....	8
2.3.2 Beschreibung der Studie GS-US-264-0106	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	13
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	14
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	15
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	15
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	17
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	17
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	17
2.7.2.3.2 Studienpool	18
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	19
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	19
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	19

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	19
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	19
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	20
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	20
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	20
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	20
3	Kosten der Therapie	22
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2).....	22
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	22
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	23
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten.....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	24
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	24
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	25
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	25
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4) ..	25
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27

5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	28
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
6	Literatur	32
	Anhang A – Weitere Daten.....	34
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: RPV/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 3: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: RPV/FTC/TDF vs. Fortführung der bestehenden Therapie	9
Tabelle 4: RPV/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Tabelle 5: RPV/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	28
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	29
Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit nachgewiesenen NNRTI-Resistenzmutationen der historischen Genotypen in der Studie GS-US-264-0106	34
Tabelle 9: Gründe für die Studienteilnahme der Patienten der Studie GS-US-264-0106.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ART	antiretrovirale Therapie
AWG	Anwendungsgebiet
CD4	cluster of differentiation 4
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HLA	Human-Leucocyte-Antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NNRTI	nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor bzw. -Hemmer
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI/r	Ritonavir-geboosterter Protease-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RPV	Rilpivirin
SBR	stay on baseline regimen (Fortführung der bestehenden Therapie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.01.2014 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein. Für die vorliegende Dossierbewertung wurde daher auf Informationen zurückgegriffen, die für die Dossierbewertung der Elvitegravir-Fixkombination (Auftrag A13-25 [1]) übermittelt wurden.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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. 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 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 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 3A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 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 [2]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.01.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (im Folgenden RPV/FTC/TDF genannt) für das im November 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet von RPV/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung bezieht sich auf antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Der pU hat eine individuelle antiretrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, wobei die jeweilige Zulassung der Präparate zu beachten sei. Der pU berücksichtigt in seiner Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar die Individualität der Therapie. Die Tatsache, dass ein Therapiewechsel aus bestimmten Gründen (insbesondere Therapieversagen oder Nebenwirkungen) sinnvoll sein kann – wie der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ausführlich beschreibt – ist jedoch nicht explizit Gegenstand der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU. Für die vorliegende Dossierbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Die Bewertung sollte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) erfolgen. Es sollten nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) eingeschlossen werden.

Ergebnisse

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF enthält die RCT GS-US-264-0106. Bei dieser Studie handelte es sich um eine multinationale randomisierte, offene Studie der Phase III zur Zulassungserweiterung von RPV/FTC/TDF. Verglichen wurde RPV/FTC/TDF als Eintablettenregime nach Umstellung von einem antiretroviralen Therapieregime (bestehend aus 1 Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitor [PI/r] und 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) mit der Fortführung dieser bestehenden Therapie (stay on baseline regimen [SBR]). Die Studiendauer betrug insgesamt 48 Wochen, die randomisierte kontrollierte Studienphase endete allerdings bereits nach Woche 24.

Die vom pU vorgelegte Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. So wurde in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt und die Studiendauer war mit einer randomisierten kontrollierten Phase von 24 Wochen zu kurz.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Patienten in der Kontrollgruppe, dem SBR-Arm, führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen (1 PI/r und 2 NRTI), in der Studie GS-US-264-0106 fort. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im SBR-Arm 10,7 % aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. So nennt die zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderen gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen.“ In der Studie GS-US-264-0106 wurde der Wechselwunsch der Patienten in der randomisierten kontrollierten Studienphase jedoch ignoriert.

Insgesamt wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GS-US-264-0106 nicht umgesetzt.

Studiendauer nicht ausreichend

Die randomisierte kontrollierte erste Phase der Studie GS-US-264-0106 ist mit einer Dauer von 24 Wochen nicht ausreichend lang. Für die vorliegende Fragestellung wird eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) als notwendig angesehen. Dies wird in Abschnitt 2.7.2.1 ausführlich begründet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 2: RPV/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (im Folgenden RPV/FTC/TDF genannt) für das im November 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet von RPV/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung bezieht sich auf antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Der pU hat eine individuelle antiretrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, wobei die jeweilige Zulassung der Präparate zu beachten sei. Der pU berücksichtigt in seiner Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar die Individualität der Therapie. Die Tatsache, dass ein Therapiewechsel aus bestimmten Gründen (insbesondere Therapieversagen oder Nebenwirkungen) sinnvoll sein kann – wie der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ausführlich beschreibt – ist jedoch nicht explizit Gegenstand der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU. Für die vorliegende Dossierbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Die Bewertung sollte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) erfolgen. Es sollten nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) eingeschlossen werden.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3A, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4A, 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

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu RPV/FTC/TDF (bis zum 31.10.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu RPV/FTC/TDF (letzte Suche am 08.11.2013)
- Suche in Studienregistern zu RPV/FTC/TDF (letzte Suche am 04.11.2013)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde vom pU eine Studie im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert (GS-US-264-0106 [4]). Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Zudem ist die Studiendauer mit einer randomisierten kontrollierten Phase von 24 Wochen zu kurz. Im nachfolgenden Abschnitt 2.3.2 wird die Studie GS-US-264-0106 beschrieben und die Ausschlussgründe werden ausführlich erläutert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Beschreibung der Studie GS-US-264-0106

Tabelle 3 beschreibt die Studiencharakteristika der Studie GS-US-264-0106.

Tabelle 3: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: RPV/FTC/TDF vs. Fortführung der bestehenden Therapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS-US-264-0106	RCT, offen, aktiv kontrolliert, parallel, multizentrisch	antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte ^b HIV-1-infizierte Erwachsene <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein virologisches Versagen in der Vorgeschichte ▪ unter ihrer 1. oder 2. antiretroviralen Therapie ▪ bei Studieneinschluss Therapie aus 1 PI/r und 2 NRTI ▪ bisher keine Einnahme von NNRTI ▪ adäquate Nierenfunktion (eGFR \geq 70 ml/min) 	1. RPV/FTC/TDF (25 mg / 200 mg / 245 mg ^c) : einmal täglich zur ungefähr selben Zeit mit einer Mahlzeit (N = 321) 2. SBR: Fortführung der bestehenden Therapie aus 1 PI/r und 2 NRTI (N = 161) davon mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI ^d : 1. RPV/FTC/TDF: n = 65/317 (20,5 %) 2. SBR: n = 25/159 (15,7 %)	Screening: 30 Tage Behandlung: 48 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kontrollierte Phase bis Woche 24 ▪ nicht kontrollierte Phase (Woche 25-48): Patienten im SBR-Arm wurden auf RPV/FTC/TDF umgestellt Follow-up: 30 Tage ^e	110 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Österreich, Puerto Rico, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich Behandlungszeitraum: 11/2010 – 08/2012	<u>primärer Endpunkt:</u> virologisches Ansprechen zu Woche 24 (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) <u>sekundäre Endpunkte:</u> Mortalität, AIDS-definierende Ereignisse, Symptomatik, Veränderung der CD4-Zellzahl, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zum Zeitpunkt des Screenings und in den 6 Monaten davor</p> <p>c: in der Studie als 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat angegeben, entspricht 245 mg Tenofoviridisoproxil</p> <p>d: bezogen auf die Auswertung des full analysis set, das alle Patienten einschloss, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben. Eine detaillierte Übersicht der jeweiligen Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI aus historischen genotypischen Resistenzbestimmungen findet sich in Tabelle 8, Anhang A.</p> <p>e: Weiterbehandlung von Patienten bis zur kommerziellen Verfügbarkeit der Studienmedikation in ihrem Land</p> <p>AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: cluster of differentiation 4; eGFR: estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI/r: Ritonavir-geboosterter Protease-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure); RPV/FTC/TDF: Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; SBR: stay on baseline regimen (Fortführung der bestehenden Therapie)</p>						

Bei der Studie GS-US-264-0106 [4] handelt es sich um eine multinationale randomisierte, offene Studie der Phase III zur Zulassungserweiterung von RPV/FTC/TDF. Verglichen wurde RPV/FTC/TDF als Eintablettenregime nach Umstellung von einem antiretroviralen Therapieregime (bestehend aus 1 Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitor [PI/r] und 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) mit der Fortführung dieser bestehenden Therapie (stay on baseline regimen [SBR]).

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Screenings und in den vorangegangenen 6 Monaten virologisch supprimiert waren und in der Vorgeschichte kein virologisches Versagen erlebt hatten. Außerdem mussten die Patienten unter ihrer 1. oder 2. antiretroviralen Therapie sein, und ihr aktuelles Therapieregime musste seit ≥ 6 Monaten aus 1 PI/r und 2 NRTI bestehen. Die Patienten durften bisher keine Wirkstoffe aus der Klasse der NNRTI eingenommen haben. Eine adäquate Nierenfunktion (definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] von mindestens 70 ml/min) war Einschlusskriterium.

In die Studie GS-US-264-0106 wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen vor ihrer initialen antiretroviralen Therapie eine Genotyp-Bestimmung durchgeführt wurde. Zudem durften die Patienten keine bekannte Resistenz gegenüber jeglichen in der Studie verwendeten Wirkstoffen zu einem vorgehenden Zeitpunkt aufweisen (laut Einschlusskriterium: einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Reverse-Transkriptase(RT)-Resistenzmutationen K65R, K101E/P, E138G/K/R/Q, Y181C/I/V, M184V/I oder H221Y).

Die insgesamt 482 Patienten wurden zu RPV/FTC/TDF (N = 321) und zu SBR (N = 161) randomisiert. Die 2:1-Randomisierung wurde stratifiziert nach Verwendung von TDF (als Einzelsubstanz oder in Fixkombination mit FTC) und Ritonavir-geboostertem Lopinavir.

Die Patienten im RPV/FTC/TDF-Arm nahmen die Wirkstoffkombination gemäß Zulassung (25 mg / 200 mg / 245 mg) einmal täglich, etwa zur selben Zeit mit einer Mahlzeit ein. Die Patienten im SBR-Arm führten ihr bisheriges antiretrovirales Therapieregime fort. Nach Beendigung der randomisierten kontrollierten Studienphase erhielten auch sie die Möglichkeit, ihre Therapie umzustellen.

Die Studiendauer betrug insgesamt 48 Wochen plus 30 Tage Nachbeobachtung, die randomisierte kontrollierte Studienphase endete allerdings bereits nach Woche 24.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie GS-US-264-0106 nicht umgesetzt.

Die Patienten in der Kontrollgruppe, dem SBR-Arm, führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. Diese Therapie bestand aus einer Kombination aus 1 PI/r und 2 NRTI. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im SBR-Arm 10,7 % aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an (im RPV/FTC/TDF-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %). In Anhang A (Tabelle 9) sind die von den Patienten genannten Gründe in der Übersicht dargestellt. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. So nennt die zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderen gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen.“ Zudem beschreibt der pU selbst in Modul 4A, Abschnitt 4.4.2, dass es nicht zu vertreten sei, einen Patienten mit einer Umstellungsindikation auf dem Regime zu belassen. Die vorangehenden Ausführungen werden auch nicht durch die Aussage des pU im Rahmen seiner Ergebnisdarstellung zu unerwünschten Ereignissen (Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.5) relativiert, dass Patienten mit relevanten Unverträglichkeiten bereits lange vor Studienbeginn umgestellt worden seien. Denn die oben dargestellten Daten zeigen, dass es in der Kontrollgruppe einen bedeutsamen Anteil von Patienten mit aktuellen Nebenwirkungen bzw. Sorge vor Langzeitnebenwirkungen gab.

An anderer Stelle im Modul 4A (Ende des Abschnitts 4.4.2), stellt der pU dar, dass eine antiretrovirale Therapie bestehend aus 2 NRTI in Kombination mit PI/r eine therapeutische Option innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA „individuelle antiretrovirale Therapie“ darstelle. Weiter beschreibt der pU dort, dass aufgrund der unüberschaubaren Anzahl möglicher Therapieoptionen innerhalb einer individuellen antiretroviralen Therapie generell außer Frage stehe, dass eine multinationale, multizentrische RCT, die einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit allen möglichen individuellen Therapien erlauben würde, nicht realisierbar sei.

In der vorliegenden Dossierbewertung wird eine solche Studie, wie oben vom pU beschrieben, nicht gefordert. Im Rahmen einer individuellen antiretroviralen Therapie, wie sie die zweckmäßige Vergleichstherapie charakterisiert, muss aber das Angebot einer Anpassung bzw. eines Wechsels des aktuellen Therapieregimes bestehen und eine Anpassung bzw. ein Wechsel realisierbar sein. In der Studie GS-US-264-0106 wurde dieser Wechselwunsch der Patienten in der randomisierten kontrollierten Studienphase jedoch ignoriert.

Studiendauer nicht ausreichend

Die randomisierte kontrollierte erste Phase der Studie GS-US-264-0106 ist mit einer Dauer von 24 Wochen nicht ausreichend lang. Für die vorliegende Fragestellung wird eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) als notwendig angesehen. Dies wird in Abschnitt 2.7.2.1 ausführlich begründet.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgelegt. Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von RPV/FTC/TDF im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der anhand der von ihm eingeschlossenen Studie einen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4: RPV/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)		

Diese Bewertung weicht von der Bewertung des pU ab, der für RPV/FTC/TDF einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da die vom pU eingeschlossene Studie aus den zuvor genannten Gründen zur Bestimmung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Wie in Abschnitt 2.3 ausführlich dargestellt, basiert das Dossier des pU auf einer Studie, die für die Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist. Der pU hat damit in seinem Dossier keine relevanten Analysen vorgelegt. Im Folgenden werden daher nur solche Abschnitte des Dossiers ausführlich kommentiert, die für die Feststellung der Relevanz der vom pU eingeschlossenen Studie von Bedeutung sind (Abschnitt 2.7.1 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Abschnitt 2.7.2.1 zu Fragestellung / Einschlusskriterien und Abschnitt 2.7.2.3 zur Methodik und Ergebnissen der Informationsbeschaffung). Auf ausführliche Kommentierung weiterer methodischer Aspekte des Dossiers sowie der Ergebnisse der vom pU in die Bewertung herangezogenen Studie wird verzichtet.

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

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

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für RPV/FTC/TDF (der pU verwendet in seinem Dossier die Abkürzung: FTC/RPV/TDF) für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate sei zu beachten.

Zur Begründung gibt der pU in Abschnitt 3.1.2 (Modul 3A) an, die oben genannte zweckmäßige Vergleichstherapie entspreche der vom G-BA im Beratungsgespräch vom 28.08.2013 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie [5].

Die im Beratungsgespräch am 28.08.2013 vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie bezog sich auf die vom pU ursprünglich geplante Erweiterung des Anwendungsgebietes von RPV/FTC/TDF, die „antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten erwachsenen Patienten ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte“ [5]. Das Anwendungsgebiet wurde in der Zulassung letztlich weiter gefasst [6]. Dabei sind nicht ausschließlich supprimierte Patienten ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte umfasst, sondern auch nicht supprimierte Patienten oder Patienten mit Therapieversagen, sofern sie eine Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen. Hierzu benennt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder

aufgrund von Nebenwirkungen.

Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Der pU berücksichtigt in seiner Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar die Individualität der Therapie. Die Tatsache, dass ein Therapiewechsel aus bestimmten Gründen (insbesondere Therapieversagen oder Nebenwirkungen) sinnvoll sein kann – wie der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ausführlich beschreibt – ist jedoch nicht explizit Gegenstand der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU. Dies, obwohl er in seiner Argumentation für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf solche Gründe hinweist. Für die vorliegende Dossierbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU benennt als Fragestellung die Bewertung des Zusatznutzens des Eintablettenregimes RPV/FTC/TDF im Vergleich zu einer individuellen antiretroviralen Therapie bei antiretroviral vorbehandelten Patienten.

Der vom pU genannten Fragestellung und den von ihm genannten Kriterien für die Studiaauswahl wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Intervention

Als zu bewertende Intervention benennt der pU in seiner Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 (Modul 4A) explizit das Eintablettenregime bzw. die Fixkombination RPV/FTC/TDF. In seinen Kriterien für die Studiaauswahl in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4A) führt der pU die Einschränkung auf die Fixkombination allerdings nicht fort und definiert das Kriterium E2 als eine Intervention bestehend aus 200 mg FTC, 25 mg RPV und 245 mg TDF.

Der Definition im Kriterium E2 wird gefolgt. Eine Einschränkung der Wirkstoffkombination auf eine Fixkombination der Wirkstoffe ist nicht adäquat. Wie bereits in der Dossierbewertung zu Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (Auftrag A12-02 [7]) dargelegt und begründet, werden auch Studien, in denen nicht die Fixkombination selbst, sondern die in der Fixkombination enthaltenen Einzelwirkstoffe gegeben wurden, als relevant angesehen, wenn die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entspricht.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht

unmittelbar. Eine Prüfung der Patientenrelevanz einzelner Endpunkte wurde nicht vorgenommen, da keine geeignete Studie für die Nutzenbewertung vorlag.

Studientyp

Der pU gibt in seiner Fragestellung und seinen Einschlusskriterien zur Nutzenbewertung an, RCTs einzuschließen. Es werde jedoch, um die zweckmäßige Vergleichstherapie möglichst umfassend abzubilden, neben RCTs auch nach (nicht randomisierten) kontrollierten Studien gesucht. Der pU bezieht nicht randomisierte kontrollierte Studien in seiner weiteren Bewertung aber nicht ein. Die vorliegende Bewertung wird ausschließlich auf Basis von RCTs durchgeführt.

Studiendauer

Der pU definiert als Kriterium für den Studieneinschluss zur Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF eine Studiendauer von ≥ 24 Wochen. In seiner Begründung bezieht sich der pU auf die aktuelle Entwurfsversion zur Leitlinie der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, [EMA]) zur Entwicklung von medizinischen Produkten zur Behandlung von HIV-Infektionen [8]. Hier werde für nicht vorbehandelte Patienten eine Bewertung des primären Endpunkts (Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml) nach 48 Wochen als adäquat eingestuft, wobei die Gesamtbeobachtungszeit bei 96 Wochen liegen sollte. Für vorbehandelte Patienten ohne virologisches Versagen gebe es, so der pU, keine speziellen Empfehlungen zur Studiendauer. Der pU geht davon aus, dass aufgrund der aktuellen Herangehensweise der EMA hinsichtlich der Gleichstellung von Patienten mit gleichem Resistenzstatus unabhängig vom Behandlungsstatus auch die empfohlenen Beobachtungszeiträume gleichzusetzen sind.

Im Weiteren stellt der pU fest, dass die gewählte Studiendauer von ≥ 24 Wochen aufgrund der Angaben in der oben genannten Entwurfsversion der EMA-Leitlinie grundsätzlich als zu kurz einzustufen sei. Das von ihm definierte Einschlusskriterium einer Studiendauer von ≥ 24 Wochen sei ausschließlich der Tatsache geschuldet, dass die der Zulassungserweiterung zugrunde liegende Studie lediglich eine randomisierte kontrollierte Phase von 24 Wochen umfasse. Um diese Studie nicht aus der Nutzenbewertung ausschließen zu müssen, sei das Einschlusskriterium der Studiendauer entsprechend adaptiert worden.

Es wird den Ausführungen des pU insofern gefolgt, als eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als grundsätzlich zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens einzustufen ist. In der aktuell gültigen Fassung der EMA-Leitlinie [9] wird zwischen nicht antiretroviral vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten Patienten unterschieden. Dabei wird für die Zulassung eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. von sogar etwa 2 Jahren (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) gefordert.

Ungeachtet dessen, dass sich der pU auf die Entwurfsversion der EMA-Leitlinie bezieht, kommt er ebenfalls zu dem Schluss, dass eine Studiendauer von 24 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF nicht ausreicht. Für die vorliegende Fragestellung wird eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) festgelegt.

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 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Der pU hat keine geeigneten Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daher 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

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 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit RPV/FTC/TDF 6 Studien, von denen er 1 Studie (GS-US-264-0106) für die vorliegende Fragestellung als relevant erachtet. Es gibt kein Anzeichen dafür, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu RPV/FTC/TDF zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE und im Cochrane Central Register of Controlled Trials in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat in allen Datenbanken die Suche mit der Suchzeile (adult* or erwachs*).mp. (z. B. Modul 4A, Anhang A, EMBASE, S. 150, Suchzeile 4) stark eingeschränkt. Nach Abgleich mit den Ergebnissen von Kastner 2006 (diese entwickelte verschiedene zielgruppenspezifische Suchfilter für die Suche in MEDLINE [10]) werden für eine angemessene zielgruppenspezifische sensitive Suche noch weitere Begriffe benötigt.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern durch.

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF enthält die RCT GS-US-264-0106 [4]. Diese Studie ist aber für die Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Zudem ist die Studiendauer mit einer randomisierten kontrollierten Phase von 24 Wochen für die Nutzenbewertung in einem Indikationsgebiet mit lebenslanger Therapie zu kurz. Die detaillierte Erläuterung des Designs und der darauf beruhenden Begründung für den Ausschluss der Studie ist dem Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

Ergänzend ist anzumerken, dass ein Teil der Patienten in der Studie GS-US-264-0106 außerhalb der Zulassung behandelt wurde, da sie von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen waren. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen vor der initialen antiretroviralen Therapie eine Genotyp-Bestimmung durchgeführt wurde. Zudem durften die Patienten keine bekannte Resistenz zu einem vorgehenden Zeitpunkt gegenüber jeglichen in der Studie verwendeten Wirkstoffen haben. Die Formulierung in der Fachinformation [6] bezieht sich zwar nicht nur auf Wirkstoffe, sondern auf „Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin“. Allerdings wurden im Rahmen

der Genotyp-Bestimmung in der Studie GS-US-264-0106 die historischen Genotypen der Patienten auf eine Reihe von Resistenz-assoziierten Mutationen überprüft und als NNRTI-assoziiert benannt [4], die jene in der Fachinformation als „mit Resistenz-assoziierte Mutationen“ umfassen und darüber hinausgehen.

Wie in Tabelle 3 aufgeführt, waren 65 Patienten im RPV/FTC/TDF-Arm (20,5 %) von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen. Eine detaillierte Darstellung der Anzahl der Patienten mit nachgewiesenen NNRTI-Resistenzmutationen ihrer historischen Genotypen in der Studie GS-US-264-0106 findet sich in Anhang A (Tabelle 8) des vorliegenden Berichts. Da Doppelzählungen von Patienten in dieser Darstellung möglich sind, bleibt insgesamt unklar, wie viele Patienten von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI, wie in der Fachinformation genannt, betroffen sind und damit außerhalb der Zulassung behandelt wurden. Es ist aber davon auszugehen, dass dieser Anteil an Patienten kleiner als 20 % ist.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

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 randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von RPV/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 RPV/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 RPV/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 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie GS-US-264-0106. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

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 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die nicht geeignete Studie GS-US-264-0106.

Auf Basis der Studie GS-US-264-0106 leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

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 randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von RPV/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 weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von RPV/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 präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Da der pU keine geeigneten Studien mit RPV/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einschließt, wurden die Ausführungen des pU zur Verwendung der Surrogatendpunkte nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt ausführlich und nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekterweise an, dass die fixe Kombination von RPV/FTC/TDF laut Fachinformation zur Behandlung der Infektion mit dem HIV-1 bei Erwachsenen mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet wird, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind [6]. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich dabei auf die antiretroviral vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 2.2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Eine antiretrovirale Therapie (ART) ist eine lebenslange Therapie. RPV/FTC/TDF muss nur einmal täglich eingenommen werden. Damit wird die Adhärenz laut pU erhöht.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Basierend auf der Schätzung des RKI [11] und der Deutsch-Österreichischen Leitlinie 2012 [12], in der eine ART schon bei einer CD4-Zellzahl von 350-500 Zellen/ μ l empfohlen wird, schätzt der pU, dass im Jahr 2014 62 500 Personen eine ART erhalten werden. Geschätzt 20,16 % davon wechseln ihre ART. Weiterhin nimmt der pU an, dass alle unter ART behandelten Patienten eine Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml haben. Bei 86,8 % der Behandelten ist davon auszugehen, dass sie keine Resistenz-assoziierte Mutation gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin aufweisen.

Die Fachinformation empfiehlt, bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min die Therapie mit RPV/FTC/TDF nicht zu beginnen. Damit reduziert sich die Zielpopulation laut pU um 1,6 %. Diesen Wert errechnet der pU unter der Annahme, dass die Anzahl der Patienten im Bereich von 30,1 bis 60 ml/min Kreatinin-Clearance einer exponentiellen Verteilung folgt, wie aus prospektiven Kohorten-Daten hervorgeht [13]. Der pU geht daher von einer Zielpopulation von 10 762 Patienten aus.

Der pU geht weiterhin davon aus, dass 88 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, d. h., die GKV-Zielpopulation beträgt 9471 Patienten.

Bewertung des Instituts

Die Herleitung der Zahl der Patienten des pU ist nachvollziehbar und plausibel, ausgenommen die Einschränkung auf Patienten, die ihre Therapie wechseln. Für RPV/FTC/TDF kommen laut Anwendungsgebiet alle antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1 infrage, bei denen HIV-1 keine Mutationen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin aufweist. Daher ist eine Einschränkung auf Patienten, die ihre Therapie wechseln, nicht notwendig: Von allen derzeit mit ART behandelten Patienten mit HIV-1-Infektion können nur diejenigen nicht berücksichtigt werden, bei denen Resistenzen gefunden wurden. Die GKV-Zielpopulation umfasst somit 46 976 Patienten.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten wird RPV/FTC/TDF auf Basis der vom pU vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5).

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA legt eine individualisierte ART als zweckmäßige Vergleichstherapie fest (siehe Abschnitt 2.2). Der pU operationalisiert diese anhand 20 „repräsentative[r]“ Regime (vgl. S. 111ff, Modul 3A). Auf der Grundlage einer Literatur- und Leitlinienrecherche sowie von GKV-Verordnungsdaten geht der pU davon aus, dass die Mehrheit der Patienten 2 NRTI als Sockeltherapie und einen 3. Partner erhalten. Der pU wählt FTC/TDF als bevorzugte Sockeltherapie, weil FTC/TDF nahezu 75 % der verordneten Tagesdosen darstellt. Daher stellt er 10 Regime aus FTC/TDF plus 3. Partner und 10 weitere Regime dar, wobei die Repräsentativität der letzten 10 Regime unbegründet bleibt.

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 von RPV/FTC/TDF stammen aus der Lauer-Taxe vom 15.11.2013 und sind korrekt. Der pU gibt die Kosten der Fixkombination von EFV/FTC/TDF an, obwohl die lose Kombination geringfügig wirtschaftlicher ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt an, dass die EBM-Ziffer 32821 („Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten“, 260,00 €) vor der Gabe von Maraviroc abgerechnet

werden kann. Außerdem kann die EBM-Ziffer 32529 („HLA - Typisierung“, 76,70 €) vor der Gabe von Abacavir abgerechnet werden. Das ist nachvollziehbar und plausibel. Für das zu bewertende Arzneimittel RPV/FTC/TDF weist der pU dagegen keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen aus. Laut Fachinformation [6] sollte aber seine Anwendung von einem genotypischen Resistenztest (EBM-Ziffer 32828 „Genotypische HIV-Resistenztestung“, 260,00 €) begleitet werden und / oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Abgesehen von einem begleitenden genotypischen Resistenztest sind die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von RPV/FTC/TDF plausibel.

Der pU stellt Jahrestherapiekosten für 20 verschiedene Regime dar; daraus schließt er, dass die Untergrenze der Kostenspanne bei der Fixkombination von EFV/FTC/TDF (13 067,45 €) liegt und die Obergrenze bei der Kombination von Raltegravir und Maraviroc (31 742,47 €). Darüber hinaus erläutert der pU, dass Maraviroc nur bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren diese Kosten verursacht, andernfalls reduzieren sich die Kosten um die Hälfte.

Der pU argumentiert anhand von Verordnungsdaten, dass 2 NRTI plus 3. Partner das am häufigsten verordnete Regime ist. Außerdem sieht er FTC/TDF als die am häufigsten verordnete Sockeltherapie an. Beim 3. Partner stellt er allerdings nur 10 mögliche Partner dar, ohne dabei Verordnungsdaten heranzuziehen, die zeigen, welcher der 3. Partner einen höheren Versorgungsanteil hat. Somit bleibt unklar, ob Maraviroc als 3. Partner bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren repräsentativ ist. Weiterhin bleibt die Repräsentativität der 10 weiteren Regime unbegründet.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von RPV/FTC/TDF ausführlich dar. Allerdings wirken sich diese Kontraindikationen auf die Verordnung von RPV/FTC/TDF laut pU nicht aus, da z. B. Carbamazepin als Antikonvulsivum durch andere Antikonvulsiva ersetzt werden kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU setzt 9471 vorbehandelte Patienten als Zielpopulation in der GKV an. Aus Sicht des Instituts stellt diese Angabe eine Unterschätzung dar, da der pU nur die Patienten betrachtet, die ihre Therapie wechseln. Stattdessen kommen alle, bis auf Patienten, bei denen Mutationen des Virus mit Resistenzen gegen NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, für die Umstellung infrage. Infolge dessen ergibt sich eine Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von 46 976.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Es bleibt aber unklar, ob Maraviroc als Kombinationspartner bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren repräsentativ ist.

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 sowie 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 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 beschreibt der pU den Wirkmechanismus von RPV/FTC/TDF sowie von weiteren bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen eingesetzten Wirkstoffen bzw. -klassen. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben des pU in Abschnitt 2.2 zum Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht sowie zu weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten von RPV/FTC/TDF entsprechen der Fachinformation [6]. Darüber hinaus stellt der pU in Abschnitt 2.2.3 des Dossiers auch den internationalen Zulassungsstatus von RPV/FTC/TDF dar. Neben den Ländern, deren Zulassungsstatus tabellarisch dargestellt wird, zählt der pU weitere Länder auf, in denen Zulassungen für RPV/FTC/TDF vorliegen. Für diese weiteren Länder nennt er allerdings jeweils weder das Datum der Zulassungserteilung noch den Bezug zum Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht.

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

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

Abschnitt 3.4.1 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind unvollständig. Es fehlt der Hinweis, dass die Anwendung von RPV/FTC/TDF von einem genotypischen Resistenztest begleitet und/oder historische Resistenzdaten berücksichtigt werden sollten, und es fehlen die Angaben aus der Fach- und Gebrauchsinformation zu Resistenz-assoziierten Mutationen der reversen Transkriptase von HIV-1 zu Beginn der Therapie.

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des

European Public Assessment Report (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Da der EPAR zu RPV/FTC/TDF [14] keinen Anhang IV enthält, wurden vom pU in diesem Abschnitt keine entsprechenden Angaben gemacht.

In Abschnitt 3.4.3 werden die Inhalte des Risk-Management-Plans tabellarisch zusammengefasst. Die seitens des pU gemachten Angaben sind umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

RPV/FTC/TDF war bereits zugelassen zur Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml (siehe Dossierbewertung A12-02 [7]). Das im November 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet von RPV/FTC/TDF bezieht nun auch die antiretroviral vorbehandelten Patienten ein [6]:

- RPV/FTC/TDF wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Die Anwendung von RPV/FTC/TDF sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und / oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf das neue Anwendungsgebiet und damit auf die antiretroviral vorbehandelten Patienten.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 5: RPV/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
RPV/FTC/TDF	9471 ^a	Der pU setzt 9471 vorbehandelte Patienten als Zielpopulation in der GKV an. Aus Sicht des Instituts stellt diese Angabe eine Unterschätzung dar, da der pU nur die Patienten betrachtet, die tatsächlich ihre Therapie wechseln. Stattdessen kommen alle, bis auf Patienten, bei denen Mutationen des Virus mit Resistenzen gegen NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, für die Gabe von RPV/FTC/TDF infrage. Daher beträgt die Anzahl der GKV-Zielpopulation 46 976 ^b .
a: Angaben des pU b: Angaben des Instituts auf Grundlage des Dossiers FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: 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 €	Kommentar des Instituts
RPV/FTC/TDF	Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	13 159,51 ^a	Abgesehen von nicht aufgeführten Kosten eines begleitenden genotypischen Resistenztests sind die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von RPV/FTC/TDF plausibel.
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.		13 067,45–31 742,47 ^a	Der pU stellt Jahrestherapiekosten für 20 verschiedene Regime dar; daraus schließt er, dass die Untergrenze der Kostenspanne bei der Fixkombination von EFV/FTC/TDF (13 067,45 €) liegt und die Obergrenze bei der Kombination von Raltegravir und Maraviroc (31 742,47 €). Darüber hinaus erläutert der pU, dass Maraviroc nur bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren diese Kosten verursacht, andernfalls reduzieren sich die Kosten um die Hälfte. Es bleibt aber unklar, ob Maraviroc als Kombinationspartner bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren repräsentativ ist.

a: Angaben des pU
 EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„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. FTC/RPV/TDF muss einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerdrückt werden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die antiretrovirale Therapie HIV nicht heilen kann und dass bei Einnahme von FTC/RPV/TDF weiterhin das Risiko einer HIV-Übertragung auf andere besteht.

FTC/RPV/TDF darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da es dadurch zu einem signifikanten Absinken der Plasmakonzentration von RPV und nachfolgend zu einem Verlust des therapeutischen Effekts kommen kann: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, systemisches Glukokortikoid Dexamethason (außer als Einzelgabe) und Johanniskraut.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- *Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung*
- *Kardiovaskulär*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*
- *Nierenfunktionsstörung*
- *Wirkung auf die Knochen*
- *HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder C-Koinfektion*
- *Lebererkrankung*
- *Laktatazidose*
- *Lipodystrophie*
- *Mitochondriale Dysfunktion*
- *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*
- *Osteonekrose*

Die Anwendung von Eviplera wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 mL/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich, die mit der Kombinationstablette nicht möglich ist. 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 vier Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle drei Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, darunter Patienten, die bereits renale Nebenwirkungen während der Anwendung von Adefovirdipivoxil entwickelt hatten, sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden. Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme von FTC/RPV/TDF vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Einnahme von FTC/RPV/TDF und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Eviplera bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung vor. Eviplera sollte bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Bei älteren Patienten sollte Eviplera mit Vorsicht angewendet werden.

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Eviplera bei Schwangeren vor. Eviplera darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung eindeutig erforderlich ist. Während der Behandlung mit Eviplera muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.“

6 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-25 [online]. 12.09.2013 [Zugriff: 27.02.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. 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]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 26.11.2013 [Zugriff: 17.02.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerFO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
4. Gilead Sciences. A phase 3 randomized, open-label study to evaluate switching from regimens consisting of a ritonavir-boosted protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) fixed-dose regimen in virologically-suppressed, HIV-1 infected patients: study GS-US-264-0106; week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2013-B-064; Wirkstoff Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Firma Gilead Sciences [unveröffentlicht]. 2013.
6. Gilead. Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 24.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-02 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 27.02.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 125). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection; draft [online]. 19.09.2013 [Zugriff: 08.01.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf.
9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 08.01.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf.
10. Kastner M, Wilczynski NL, Walker-Dilks C, McKibbin KA, Haynes B. Age-specific search strategies for Medline. J Med Internet Res 2006; 8(4): e25.

11. Robert Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland: Eckdaten der Schätzung; epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts [online]. 2012 [Zugriff: 13.02.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile.
12. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 04_2012.2 [online]. 22.02.2012 [Zugriff: 12.02.2014]. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf>.
13. 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 [online]. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06.03.2013; Atlanta, USA. 2013 [Zugriff: 17.02.2014]. URL: http://www.chip.dk/portals/0/files/CROI13_DAD_LRN.pdf.
14. European Medicines Agency. Eviplera: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002312/II/0021 [online]. 24.10.2013 [Zugriff: 24.01.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002312/WC500158840.pdf.

Anhang A – Weitere Daten

Tabelle 8 zeigt die Anzahl der Patienten mit nachgewiesenen NNRTI-Resistenzmutationen.

Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit nachgewiesenen NNRTI-Resistenzmutationen der historischen Genotypen in der Studie GS-US-264-0106

Resistenzmutationen zu Studienbeginn	Anzahl Patienten (%)		
	RPV/FTC/TDF (n = 317)	SBR (n = 159)	Gesamt (n = 476)
Patienten mit historischem Genotyp	316 (99,7) ^a	159 (100)	475 (99,8) ^a
NNRTI-assoziiert ^b	65 (20,6)	25 (15,7)	90 (18,9)
V90I	8 (2,5)	4 (2,5)	12 (2,5)
A98G	1 (0,3)	0	1 (0,2)
K103N/S	18 (5,7)	8 (5,0)	26 (5,5)
V106A/I/M	5 (1,6)	1 (0,6)	6 (1,3)
V108I	3 (0,9)	0	3 (0,6)
E138A/G/K/Q/R	9 (2,8)	4 (2,5)	13 (2,7)
V179D/F/I/L/T	27 (8,5)	12 (7,5)	39 (8,2)
G190A/E/Q/S	4 (1,3)	1 (0,6)	5 (1,1)
H221Y	1 (0,3)	0	1 (0,2)

a: Ein Patient im RPV/FTC/TDF-Arm hatte keinen historischen Genotyp.
b: in den Studienunterlagen als NNRTI-assoziiert benannt
FTC: Emtricitabin; n: alle Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben (full analysis set); NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RPV: Rilpivirin; SBR: stay on baseline regimen (Fortführung der bestehenden Therapie); TDF: Tenofoviridisoproxil

Tabelle 9 zeigt die von den Patienten angegebenen Gründe zur Teilnahme an Studie GS-US-264-0106.

Tabelle 9: Gründe für die Studienteilnahme der Patienten der Studie GS-US-264-0106

Table 2.1: Demographics and Baseline Characteristics
Safety Analysis Set

	FTC/RPV/TDF (N=317)	SBR (N=159)	Total (N=476)
Enrollment Survey (Reasons Subject Enrolled in Study)			
Desire to simplify current anti-HIV regimen	284 (89.6%)	136 (85.5%)	420 (88.2%)
Not tolerating current regimen well because of side effects	27 (8.5%)	17 (10.7%)	44 (9.2%)
Concerned about the long-term side effects of current anti-HIV regimen	44 (13.9%)	34 (21.4%)	78 (16.4%)
Having trouble taking current regimen on a regular basis	21 (6.6%)	7 (4.4%)	28 (5.9%)
Other	59 (18.6%)	28 (17.6%)	87 (18.3%)
Missing	2	2	4

Anhang B – 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 SGB V 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
Niemetz, Ingo	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein. Für die vorliegende Dossierbewertung wurde daher auf Informationen zurückgegriffen, die für die Dossierbewertung der Elvitegravir-Fixkombination (Auftrag A13-25 [1]) übermittelt wurden.

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 Einrichtung², 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?

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

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², 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?