IQWiG-Berichte – Nr. 397

**Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/
Tenofoviralfenamid –
Addendum zum Auftrag A15-61**

Addendum

Auftrag: A16-27
Version: 1.0
Stand: 27.05.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid – Addendum zum Auftrag A15-61

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.05.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-27

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Natalia Wolfram
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir alafenamid, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

Keywords: Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir alafenamide, HIV Infections, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Beschreibung der Studie 292-0106	2
2.2 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8
Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie 292-0106 (Kohorte 1)	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF.....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF.....	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie und Nierenfunktion) der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF.....	5
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation (Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn) der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF.....	6
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF (Woche 48).....	10
Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF (Woche 48).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COBI	Cobicistat
EVG	Elvitegravir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
FTC	Emtricitabin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
EVG	Elvitegravir
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TAF	Tenofoviralfenamid

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.05.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A15-61 (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte in seinem Dossier [2] ergänzend eine einarmige Studie zu Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) bei Jugendlichen ab 12 Jahren (Studie GS-US-292-0106, nachfolgend als Studie 292-0106 benannt) dargestellt. Er schloß diese Studie aus der Nutzenbewertung aus, da er sie aus methodischen Gründen (einarmiges Studiendesign ohne Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) als nicht geeignet betrachtet. Für die Nutzenbewertung wurde die Studie 292-0106 nicht herangezogen [1].

Um über den Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Darstellung und sofern möglich Bewertung der im Dossier vom pU vorgelegten einarmigen Studie 292-0106 beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Beschreibung der Studie 292-0106

Bei der Studie 292-0106 [3-8] handelt es sich um eine einarmige Studie zu EVG/COBI/FTC/TAF. Sie schloss antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren (Kohorte 1) und antiretroviral vorbehandelte Kinder zwischen 6 und < 12 Jahren (Kohorte 2) mit HIV-Infektion ein.

Die Patienten in der Kohorte 1 (insgesamt 50 Patienten) spiegeln die Population wider, die der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF und der Fragestellung 2 der Nutzenbewertung A15-61 [1] (therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren) entspricht. Einschlusskriterien für die Patienten in dieser Kohorte waren unter anderem Körpergewicht ≥ 35 kg, eine RNA Viruslast $\geq 1\,000$ Kopien/ml und eine Genotypisierung, die eine Sensitivität gegenüber EVG, FTC und Tenofovir zeigt. Die Patienten nahmen täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF ein. Weiterführende Charakteristika der Studie 292-0106 und der Patienten der Kohorte 1 sind nachfolgend in Tabelle 1 bis Tabelle 4 dargestellt.

Auf Basis der Daten aus der einarmigen Studie 292-0106 ist bei fehlenden Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der folglich fehlenden Untersuchung von Effekten keine Aussage zum Zusatznutzen möglich. Die Ergebnisse der Kohorte 1 der Studie 292-0106 sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
292-0106	Offen, einarmig	Antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder (6– < 12 Jahre) mit Plasma HIV-1-RNA Viruslast < 50 Kopien/ml und antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (12– < 18 Jahre und Körpergewicht ≥ 35 kg) mit Plasma HIV-1-RNA Viruslast ≥ 1 000 Kopien/ml, eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m ²	EVG/COBI/FTC/TAF (N = k. A.) Kohorte 1: Jugendliche (n = 50) Kohorte 2: Kinder ^b (n = k. A.)	Screening: 35 Tage Behandlung: 48 Wochen mit möglicher Extensionsphase Nachbeobachtung: 30 Tage	9 Zentren in Südafrika, Thailand, Uganda, USA 05/2013–laufend Datenschnitt Woche 24: 08/2014 Datenschnitt Woche 48: 08/2015	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 24 sekundär: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C), virologisches Ansprechen zu Woche 48, Veränderung der CD4-Zellzahl, Mortalität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>b: entspricht nicht der für EVG/COBI/FTC/TAF zugelassenen Patientenpopulation [9] und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gemäß Schwartz Formel); EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); k. A.: keine Angaben; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); TAF: Tenofovirafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF

Studie	Intervention	Vor- und Begleitmedikation
292-0106	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TAF 10 mg 1-mal/Tag	Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontrazeptiva, oral oder als Pflaster ▪ Immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie innerhalb von 3 Monaten vor Screening ▪ HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren (Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin) ▪ Systemische Glukokortikoide, ausgenommen eine Kurzzeitbehandlung (≤ 1 Woche) mit Prednison als Stoßbehandlung ▪ pflanzliche (Johanniskraut, Echinacea) und natürliche Präparate
COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; TAF: Tenofovirafenamid		

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie und Nierenfunktion) der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie Kaukasier / Asiaten / Schwarze %	eGFR (ml/min) Median (Q1; Q2)	Therapieabbruch n (%)	Studienabbruch n (%)
292-0106 EVG/COBI/FTC/ TAF	50	15 (2)	56 /44	0 / 12 / 88	156,0 (129,0; 185,0)	2 (4,0) ^b	2 (4,0)
<p>a: Anzahl der Patienten in der Safety Population, die alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. b: laut Angabe des pU in Modul 4A haben die Patienten die Therapie und die Studie abgebrochen. COBI: Cobicistat; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gemäß Schwartz Formel); EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofovirafenamid; w: weiblich; vs.: versus</p>							

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation (Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn) der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF

Studie Gruppe	N ^a	Viruslast (log ₁₀ Kopien/ml) Median (Q1; Q3)	Ausgangsviruslast HIV-1-RNA Kopien/ml n (%)		CD4-Zellzahl/µl Median (Q1; Q3)		CD4-Zellzahl/µl n (%)		HIV Krankheitsstatus n (%)		
			≤ 100 000	> 100 000	< 350	≥ 350	asymptomatisch	symptomatisch	AIDS		
292-0106											
EVG/COBI/ FTC/TAF	50	4,65 (4,25; 4,94)	39 (78,0)	11 (22,0)	456 (332; 574)	13 (26,0) ^b	37 (74,0) ^b	42 (84,0)	8 (16,0)	0	

a: Anzahl der Patienten in der Safety Population, die alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.
b: eigene Berechnung
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immunodeficiency Syndrome); CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; eGFR: EVG: Elvitegravir;
FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; Q: Quartil;
RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); TAF: Tenofoviralfenamid

2.2 Zusammenfassung

Auf Basis der Daten aus der einarmigen Studie 292-0106 ist bei fehlenden Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der folglich fehlenden Untersuchung von Effekten keine Aussage zum Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Die Einschätzung der Dossierbewertung A15-61 für die Fragestellung 2 (therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren) ändert sich nicht: Für terapienaive Jugendliche liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Population nicht belegt.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-61 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 380). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-61_Elvitegravir-CobicistatEmtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Gilead Sciences. Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind; die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 01.01.2016 [Zugriff: 23.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1318/2016-01-01_Modul4A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf.
3. Gilead. A phase 2/3, open-label study of the pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) single tablet regimen (STR) in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adolescents: study GS-US-292-0106; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
4. Gilead. A phase 2/3, open-label study of the pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) single tablet regimen (STR) in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adolescents: study GS-US-292-0106; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2013.
5. Gilead. A phase 2/3, open-label study of the pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) single tablet regimen (STR) in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adolescents: study GS-US-292-0106; clinical study protocol amendment 1 [unveröffentlicht]. 2013.
6. Gilead. A phase 2/3, open-label study of the pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) single tablet regimen (STR) in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adolescents: study GS-US-292-0106; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
7. Gilead. A phase 2/3, open-label study of the pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) single tablet regimen (STR) in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adolescents and virologically suppressed children: study GS-US-292-0106; second interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

8. Gilead. A phase 2/3, open-label study of the pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) single tablet regimen (STR) in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naive adolescents and virologically suppressed children: study GS-US-292-0106; clinical study protocol amendment 2 [unveröffentlicht]. 2015.
9. Gilead. Genvoya 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
10. Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff: 29.02.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie 292-0106 (Kohorte 1)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF (Woche 48)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TAF		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
292-0106			
Mortalität			
Gesamt mortalität	50	0 (0)	
Morbidität			
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	50	0 (0)	
Ergänzend: Surrogatendpunkt Virologisches Ansprechen Snapshot (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) Snapshot ^a	50	46 (92,0)	
<i>Sensitivitätsanalyse: Missing = Failure^b</i>	50	46 (92,0)	
<i>Sensitivitätsanalyse: Missing = Excluded^b</i>	48 ^c	46 (95,8)	
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)
Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/μl	47	471 (212,2)	224 (170,3)

a: berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 308 bis inklusive Tag 377; liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [10]

b: keine Angaben zum Auswertungszeitfenster für die Analyse in den Studienunterlagen.

c: Patienten ohne fehlende Werte zu allen Auswertungszeitpunkten bis Woche 48

d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofovirafenamid

Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie 292-0106 – einarmige Studie, EVG/COBI/FTC/TAF (Woche 48)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TAF	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
292-0106		
Nebenwirkungen		
UE (ergänzend dargestellt)	50	42 (84,0)
SUE	50	6 (12,0)
Schwere UE (Grad 3-4)	50	6 (12,0)
Abbruch wegen UE	50	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems ^a	50	17 (34,0)
Psychiatrische Erkrankungen ^a	50	6 (12,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^a	50	15 (30,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^a	50	27 (54,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^a	50	2 (4,0)
Knochenfrakturen ^b	50	2 (4,0)
a: SOC		
b: SMQ basierend auf Osteopenie / Osteoporose definiert		
COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SMQ: standardisierte MedDRA Abfrage; SOC: Systemorganklasse;		
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; UE: unerwünschtes Ereignis		