

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin,
Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil**

Vom 5. Juli 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3. Verfahrensablauf.....	9

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil ist der 15. Januar 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 12. Januar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. April 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Das IQWiG hat eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers festgestellt mit der Folge, dass der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt angesehen worden ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten vorgelegt. Mit Schreiben vom 7. Juni 2012 hat der G-BA das

IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Juni 2012 übermittelt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, des als vollständig anzusehenden Dossiers, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) gemäß Fachinformation:

Eviplera® wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet.

Weitere für die Behandlung von HIV-Infektionen bei erwachsenen Patienten zugelassene Wirkstoffe:

- Proteaseinhibitoren (PI):
Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Darunavir, Ritonavir ("Boosterung")
- Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI):
Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabin
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):
Nevirapin, Efavirenz, Etravirin
- Andere antivirale Mittel:
Enfuvirtid (Fusionshemmer), Raltegravir (Integraseinhibitor), Maraviroc (CCR5-Antagonist)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI):

Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Ritonavir ("Boosterung")

Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI):

Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabin

Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):

Nevirapin, Efavirenz

Andere antivirale Mittel:

Raltegravir

2. Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.
4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Initialtherapie der HIV-1-Infektion stehen NRTI, NNRTI, Proteaseinhibitoren und ein Integraseinhibitor zur Verfügung. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein. Kombinationen aus zwei NRTI mit einem NNRTI oder einem Proteaseinhibitor oder mit Raltegravir haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen. Dabei zeigt die Kombination mit einem NNRTI sehr gute Wirksamkeit und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, während die Kombination mit einem Proteaseinhibitor bei etwas geringerer Wirksamkeit ein geringeres Risiko der Resistenzentwicklung aufweist. Die Kombination mit Raltegravir erscheint Efavirenz gleichwertig, wobei Langzeiterfahrungen für Raltegravir noch fehlen. Als NNRTI-Kombinationspartner werden Efavirenz (mit Einschränkung bei Schwangerschaft)

oder Nevirapin (mit Einschränkung bei Lebererkrankung) empfohlen. Als NRTI-Komponente werden Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin bevorzugt empfohlen.

5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Aus der unter Punkt 4 dargestellten Evidenz ergeben sich als Therapieoptionen für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml die Kombination des NNRTI Efavirenz mit den bevorzugt empfohlenen NRTI-Kombinationen Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. November 2011 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

"Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)."

Für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Rilpivirin plus Tenofovir plus Emtricitabin wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Wirkstoffkombination Efavirenz plus Tenofovir plus Emtricitabin herangezogen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Metaanalysen der Ergebnisse von zwei randomisierten kontrollierten Studien vorgelegt, C209 (*Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1*, ECHO) und C215 (*Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1*, THRIVE). Metaanalysen mit Einschluss der Studie C204 (*A phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects*) wurden erst im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht.

Insgesamt wurden 1.736 Patienten in die Studienauswertung eingeschlossen (C204 = 368, C209 = 690, C215 = 678). In den Prüfarmen wurde Rilpivirin und in den Vergleichsarmen Efavirenz jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie gegeben. Als Sockeltherapien wurden Tenofovir plus Emtricitabin, Zidovudin plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin angewendet. Für die vorliegende Fragestellung werden nur die Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, die 25 mg/d Rilpivirin bzw. 600 mg/d Efavirenz jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie Emtricitabin plus Tenofovir erhielten, betrachtet ("Zielpopulation"). Dies waren in den Rilpivirin-Armen 298 Patienten (C204 = 10, C209 = 181, C215 = 107) und in den Efavirenz-Armen 271 Patienten (C204 = 15, C209 = 163, C215 = 93).

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers liegen die Studienergebnisse für alle im Dossier dargestellten Endpunkte für eine Behandlungsdauer von 48 Wochen ("Woche-48-Daten") für die Studien C209 und C215 vor. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie C204 eingeschlossen und die Woche-48-Daten der Studien C204, C209 und C215 für im Dossier dargestellten Endpunkte, sowie zusätzliche Endpunkte nachgereicht. Studie C204 wurde aufgrund der in der Studie

untersuchten Fragestellung (*proof of concept*) sowie des geringen Anteils an Patienten der Zielpopulation lediglich unterstützend zur Nutzenbewertung herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier keine Subgruppenanalysen zur Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren vorgelegt. Vor dem Hintergrund, dass entsprechend der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint, führt das Nichtvorliegen der Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht im vorliegenden Einzelfall nicht zu einer Unvollständigkeit des Dossiers.

Der G-BA legt der Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Woche-48-Daten der Studien C204, C209 und C215 für die Zielpopulation zugrunde. Diese Daten sind dem Stellungnahmeverfahren des pharmazeutischen Unternehmers und dem Addendum der Nutzenbewertung des IQWiG zu entnehmen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Woche-96-Daten wurden in einer nicht für die Nutzenbewertung geeigneten Auswertung vorgelegt und konnten daher nicht berücksichtigt werden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil wie folgt bewertet:

Für antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin" handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung dermatologischer und neurologischer Nebenwirkungen erreicht wird.

Für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" liegt für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. Die Woche-48-Daten zeigen kein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (88,9 % vs. 84,9 %; RR 0,76 [0,48; 1,21]; $p = 0,246$). Für diesen Endpunkt wird ein geschlechtsspezifischer Unterschied angedeutet (IQWiG-Addendum, Interaktionstest $p = 0,104$). Bei nach Geschlecht getrennter Betrachtung liegt für Männer ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil vor (91,4 % vs. 84,5 %; AD = 6,9 %; RR 0,56 [0,33; 0,95]; $p = 0,033$), nicht jedoch für Frauen (81,6 % vs. 85,9 %; RR 1,20; [0,57; 2,55]; $p = 0,633$). Vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie erscheint ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet. Deshalb wird die Bewertung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen" nicht nach Geschlechtern getrennt vorgenommen. Es liegt daher für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" für die Wirkstoffkombination Rilpivirin, Emtricitabin, Tenofovir kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz, Emtricitabin, Tenofovir vor.

In Betrachtung der dermatologischen Nebenwirkungen liegt für Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir ein geringer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für den Endpunkt "Hautereignisse" zeigt sich zwischen den Studien keine Heterogenität. Auf Basis der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Rilpivirin-Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir. Die häufigsten unerwünschten Hautereignisse in Prüf- und Vergleichsarm der Studien C209 und C215 waren laut EPAR (European Public Assessment Report) "Hautausschläge" und "Juckreiz". Auch unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung HIV handelt es sich bei den beobachteten Hautereignissen ihrer Art nach nicht um schwerwiegende oder schwere Gesundheitsstörungen.

Um die dermatologischen Nebenwirkungen abzubilden, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: der Endpunkt "Hautereignisse" und der Endpunkt "Hautausschläge" als Untergruppe der "Hautereignisse". Der Endpunkt "Hautereignisse" wird als übergeordneter Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir herangezogen. In der Operationalisierung setzt sich der Endpunkt "Hautereignisse" aus mehreren MedDRA *preferred terms* dermatologischer Ereignisse zusammen, die in den jeweiligen Studien nicht eindeutig präspezifiziert und studienübergreifend nicht identisch waren. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieser Auswertung als hoch eingestuft. Aufgrund der geringfügigen Effektstärke der Ergebnisse und des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wird die Aussagesicherheit von Beleg auf Hinweis herabgestuft. Es liegt daher für den Endpunkt "Hautereignisse" für die Wirkstoffkombination Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz, Emtricitabin, Tenofovir vor.

In Betrachtung der neurologischen Nebenwirkungen wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens der Rilpivirin-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" als gering. Die Studienergebnisse zeigen für die Rilpivirin-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine statistisch signifikante, klinisch relevante Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen. Die Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen ist unmittelbar patientenrelevant. Die häufigsten unerwünschten neurologischen Ereignisse in Prüf- und Vergleichsarm der Studien C209 und C215 waren laut EPAR "Schwindel", "Kopfschmerzen", "Somnolenz" und "Konzentrationsstörung".

Um die neurologischen Nebenwirkungen abzubilden, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: der Endpunkt "Neurologische Ereignisse" und der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)". In der Operationalisierung setzt sich der Endpunkt "Neurologische Ereignisse" aus mehreren MedDRA *preferred terms* neurologischer Ereignisse zusammen, die in den jeweiligen Studien nicht eindeutig präspezifiziert und studienübergreifend nicht identisch waren. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieser Auswertung als hoch eingestuft. Der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" nimmt im Unterschied hierzu keine nachträgliche Auswahl bestimmter Ereignisse vor. Es werden – bis auf diejenigen Ereignisse, die den prioritären *primary* SOC's Infektionen und Neoplasmen zugeordnet werden – alle Ereignisse erfasst, die die SOC "Erkrankungen des Nervensystems" einschließt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Operationalisierung für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" niedriger als für den Endpunkt "Neurologische Ereignisse" bewertet und daher der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" für die Bewertung des Zusatznutzens der Rilpivirin-Kombination herangezogen. Die Aussagesicherheit der vorliegenden

Metaanalyse zu diesem Endpunkt wird als hinreichend für einen Beleg eingestuft. Es liegt daher für den Endpunkt "Neurologische Ereignisse" für die Wirkstoffkombination Rilpivirin, Emtricitabin, Tenofovir ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz, Emtricitabin, Tenofovir vor.

Zusätzlich zu den in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkten beansprucht der pharmazeutische Unternehmer einen Zusatznutzen für das Einzeltablettenregime (*single tablet regimen*, STR) im Vergleich zu der Einnahme von mehreren Einzeltabletten in Hinblick auf die Adhärenz und deren therapeutischen Bedeutung. Die Adhärenz ist eine von zahlreichen Faktoren beeinflusste Größe. Insbesondere von Bedeutung sind dabei die Arzt-Patient-Interaktion, das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, das Verständnis des Patienten für seine Erkrankung, sowie auch soziale Aspekte. Die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten ist dabei nicht die maßgebliche Einflussgröße (Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg, DIMDI 2007). Daten, die einen Vorteil der zu bewertenden fixen Wirkstoffkombination im Vergleich zu der Einzeleinnahme zeigen, wurden nicht vorgelegt. Ein Zusatznutzen kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

Aus den vorgelegten Daten lässt sich für die Dimension "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" (körperliche und psychische Gesundheit, SF-36v2) kein Zusatznutzen für die Rilpivirin-Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Hinzu kommt, dass die Verringerung von Nebenwirkungen nicht zu einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität geführt hat.

Im Rahmen einer wertenden Gesamtbetrachtung der untersuchten Endpunkte gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als gering einzustufen ist. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse des Addendums zur Nutzenbewertung liegen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und keine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen vor. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): ca. 1.260 Patienten

Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. Der Schätzung der Zielpopulation wurde die Anzahl der mit HIV neudiagnostizierten Patienten entsprechend der Schätzung des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2011 in Höhe von 2.800 Patienten zugrunde gelegt. Es wird davon ausgegangen, dass davon etwa 50 % (1.400 Patienten) eine Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml haben. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der GKV versicherten Patienten, deren Anteil mit 10 % angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 1.260 Patienten als GKV-Zielpopulation für das Jahr 2011 verbleiben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, insbesondere die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die europäische Zulassungsbehörde hat aus Nutzen-Risiko-Abwägungen bei höherer Viruslast eine Zulassung abgelehnt, da für diese Patienten die Ansprechrate niedriger war und es häufiger zum Therapieversagen kam (EPAR, S. 88).

Aus dem EPAR ist ersichtlich, dass es in den Studien C209 und C215 in der Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir-Gruppe im Vergleich zu der Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir-Gruppe unabhängig von der Ausgangs-Viruslast zu 35 (6,4 %) vs. 7 (1,3 %) NRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (NRTI-RAM) kam und zu 33 (6,0 %) vs. 12 (2,2 %) NNRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (NNRTI-RAM). In der Population mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 Viruskopien/ml kam es zu 5 (1,7 %) vs. 0 NRTI-RAM und zu 4 (1,4 %) vs. 2 (0,8 %) NNRTI-RAM. Die in der Rilpivirin-Gruppe aufgetretenen NNRTI-RAM zeigten Kreuzresistenzen gegenüber allen anderen NNRTI (Efavirenz, Nevirapin, Etravirin) wohingegen die in der Efavirenz-Gruppe aufgetretenen NNRTI-RAM immer noch empfindlich gegenüber Etravirin waren. Die post-hoc Analysen bestätigten, dass das beobachtete erhöhte Risiko für auftretende Resistenzen mit Rilpivirin vor allem durch Patienten mit hoher Ausgangs-Viruslast bestimmt wird. Diese Patienten zeigen eine niedrigere virologische Ansprechrate und höhere Raten virologischen Versagens im Vergleich zu Efavirenz. Bei Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 Viruskopien/ml zeigen sich mit Efavirenz vergleichbare Ergebnisse. Weitere Analysen der Ergebnisse sprechen dafür, dass das virologische Versagen mit niedrigerem Rilpivirin-Plasmaspiegel ebenfalls zunimmt. Daher wird in der Fachinformation explizit auf die Einnahme mit der Mahlzeit und auf Arzneimittelwechselwirkungen, die zu einer Verringerung des Rilpivirin-Plasmaspiegels führen können (z. B. Antazida, Protonenpumpen-Inhibitoren, H_2 -Antagonisten) hingewiesen. Da die Auswertungen weiterhin ergaben, dass die Einnahmetreue das virologische Versagen ebenfalls maßgeblich beeinflusst, und wie oben schon erwähnt die Resistenzentwicklung unter Rilpivirin die Therapiemöglichkeiten stärker einschränkt, als die Resistenzentwicklung unter Efavirenz, wird explizit darauf hingewiesen, dass die Rilpivirin-Kombination nur Patienten verordnet werden soll, bei denen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme gesichert ist.

2.4. Therapiekosten

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH hat mit Schreiben vom 26. September 2011, eingegangen am 5. Oktober 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. November 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. November 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Dezember 2011 ein Dossier zur formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel, § 11 Absatz 2 VerfO vorgelegt. Das abschließende Dossier wurde vom pharmazeutischen Unternehmer am 12. Januar 2012 beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO der Wirkstoffkombination Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil ist der 15. Januar 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Januar 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. April 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. April 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Mai 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Mit Schreiben vom 7. Juni 2012 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Juni übermittelt.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung sowie des Addendums zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juni 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	2. November 2011 16. November 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	17. November 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. Mai 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Juni 2012 19. Juni 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens. Entscheidung zur ergänzenden Beauftragung des IQWiG

Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Beratung und Konsentierung der Beschluss- vorlage
Plenum	5. Juli 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken