

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.

Die zweckmäßige Vergleichsinformation wurde vom G-BA gemäß Zulassung für therapienaive und vorbehandelte Patienten getrennt festgelegt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu EVG/COBI/FTC/TDF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	therapienaive Patienten	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
B	vorbehandelte Patienten ^a	Individuelle 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 Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.

a: Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.
EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Fragestellung A: therapienaive Patienten

Für therapienaive Patienten wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Der pU gibt an, dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, verweist allerdings zusätzlich auf Ergebnisse zu abweichenden Vergleichstherapien (geboosterte Protease-Inhibitoren bzw. Raltegravir jeweils in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir), da er diese gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als nicht unterlegen betrachtet. Dieser Ausweitung wurde in der Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Fragestellung B: vorbehandelte Patienten

Der pU schließt in die Nutzenbewertung – entgegen seiner ursprünglich formulierten Einschlusskriterien – auch therapienaive Patienten ein, da er keine für die Nutzenbewertung

geeignete Studie an vorbehandelten Patienten identifiziert hat. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da der pU nicht anhand von adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen belegt, dass die Daten aus klinischen Studien mit therapienaiven Patienten auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können. Effektvariationen sind Endpunkt-spezifisch in beide Therapierichtungen denkbar (größere oder geringere Effektunterschiede gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Als „übertragbar“ sind die Ergebnisse von Studien dann anzusehen, wenn hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier Vorbehandlung) beeinflusst werden.

Für vorbehandelte Patienten wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (siehe Tabelle 4). Obwohl der pU angibt, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, schränkt er sie auf wenige – in seinen Augen repräsentative – Therapieregime ein (EFV/FTC/TDF bzw. ATV/r+FTC/TDF bzw. RAL+FTC/TDF). Dieser Einschränkung wurde in der Nutzenbewertung nicht gefolgt. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie. Eine Einschränkung auf wenige Wirkstoffe ist vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll, da individuelle Kriterien (z. B. Nebenwirkungen oder Resistenzen) ggf. eine von der Präspezifizierung des pU abweichende Therapie notwendig machen.

Zusammenfassung

Die Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF wurde jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für therapienaive (Fragestellung A) und vorbehandelte (Fragestellung B) Patienten durchgeführt. Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende Studien ein.

Ergebnisse für therapienaive Patienten (Fragestellung A)

In die Bewertung wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104), wobei die Phase III-Studie GS-US-236-0102 mit 707 randomisierten Patienten deutlich größer ist als die Phase II-Studie GS-US-236-0104 mit 71 randomisierten Patienten. In beiden Studien wurde EVG/COBI/FTC/TDF direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofovir [EFV/FTC/TDF] verglichen.

Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für beide Studien lagen mehrere Auswertungszeitpunkte vor. In der Nutzenbewertung wurden primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen, da in der Indikation der längere Auswertungszeitpunkt bevorzugt wird. Für diesen Zeitpunkt lagen allerdings nur Daten aus der Studie GS-US-236-0102 vor. Beim Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes nach 96 Wochen wurden zusätzlich die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 zum früheren

Auswertungszeitpunkt herangezogen (48/60 Wochen). Bestätigten die gepoolten Daten die Ergebnisse nach 96 Wochen, wurde die Ergebnissicherheit heraufgestuft (z. B. von Hinweis auf Beleg).

Bei der Studie GS-US-236-0102 handelt es sich um eine noch laufende Studie mit einer geplanten Behandlungszeit von 192 Wochen. Ergebnisse zu diesem Auswertungszeitpunkt lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor, sind allerdings im vorliegenden Anwendungsgebiet sinnvoll, da die Behandlung langfristig angelegt ist.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität war das Ergebnis weder nach 96 Wochen noch nach 48/60 Wochen statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)

Unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF erlitten zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF (8 Patienten vs. 1 Patient). Das gepoolte Ergebnis nach 48/60 Wochen zeigte zwar die gleiche Effektrichtung, allerdings war der Gruppenunterschied zu diesem Zeitpunkt nicht statistisch signifikant. Insgesamt lag daher ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF für diesen Endpunkt vor.

Virologisches Ansprechen (TLOVR) und CD4-Zellzahl als ausreichend valide Surrogate für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“

In der Nutzenbewertung wurden die beiden Messwerte als ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ herangezogen. Da jedoch in den vorgelegten Studien auch der eigentlich patientenrelevante Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse]) erhoben wurde, wurden die beiden Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt, flossen aber nicht in die abschließende Abwägung zum Zusatznutzen ein.

Für das virologische Ansprechen zeigte sich weder nach 96 Wochen noch nach 48 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die CD4-Zellzahl war ein statistisch signifikanter Unterschied im Anstieg der Zellzahl nach 96 Wochen nachweisbar. Dieser positive Effekt zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigte sich auch im Ergebnis der Meta-Analyse nach 60 Wochen. Der Effekt war allerdings nur gering ausgeprägt.

Zusammenfassend zeigten die beiden Surrogatendpunkte keine eindeutigen Ergebnisse und es war kein klarer Vor- oder Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF aus den Ergebnissen ableitbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF bezüglich dieses Endpunktes ist folglich nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Unter Berücksichtigung des niedrigen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt ergab sich damit ein Beleg für einen größeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Renale Ereignisse traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Dieses Ergebnis wurde durch die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen nicht bestätigt. Insgesamt ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems und Hautausschläge zeigte sich sowohl nach 96 als auch nach 48/60 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von EVG/COBI/FTC/TDF hinsichtlich der Vermeidung dieser Ereignisse. Es ergab sich in beiden Fällen ein Beleg für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich in der Gesamtpopulation weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich zwar zu beiden Auswertungszeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Vermeidung dieser Ereignisse zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF, der gemessene Effekt war dabei allerdings nur geringfügig. Ein größerer / geringerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.

Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße)

Für mehrere Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen (SUEs, Therapieabbruch wegen UEs, Hautausschläge) ergaben sich Hinweise auf oder ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße). Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden daher die entsprechenden Subgruppenergebnisse herangezogen.

Ergebnisse für vorbehandelte Patienten (Fragestellung B)

Für vorbehandelte Patienten lagen keine relevanten Daten für einen Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) vor. Somit ist ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF für vorbehandelte Patienten nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse wurden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt nach den beiden relevanten Populationen wie folgt bewertet (siehe Tabelle 3).

Für **therapienaive Patienten** (Fragestellung A) verblieben positive und negative Effekte – sowohl für weiße als auch für nicht-weiße Patienten. Auf der negativen Seite zeigte sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen hinsichtlich der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis) mit dem Ausmaß „beträchtlich“. Für den Endpunkt schwerwiegende Nebenwirkungen lag ein Beleg für (Weiße) bzw. Hinweis auf (Nicht-Weiße) einen größeren Schaden (Ausmaß [maximal] „beträchtlich“) vor. Bei den renalen Ereignissen zeigte sich jeweils ein Hinweis auf einen größeren Schaden, der ein geringes Ausmaß aufwies.

Positive Effekte von EVG/COBI/FTC/TDF zeigten sich hinsichtlich der Vermeidung nicht schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen (Erkrankungen des Nervensystems und Hautausschläge). Das Ausmaß des Zusatznutzens war in beiden Fällen „gering“. Zusätzlich ergab sich für die Gruppe der Nicht-Weißen ein Beleg für einen geringeren Schaden hinsichtlich der Vermeidung von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (Ausmaß: gering).

Obwohl für beide relevanten Patientengruppen (Weiße / Nicht-Weiße) die Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Endpunkte leicht divergieren, überwiegen in beiden Gruppen die negativen die positiven Therapieeffekte. Zusammenfassend ergibt sich für terapienaive Patienten insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Für **vorbehandelte Patienten** (Fragestellung B) lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) ist für diese Population nicht belegt.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	therapienaive Patienten	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
B	vorbehandelte Patienten ^a	Individuelle 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 Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt

a: Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.
HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.