

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.09.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich 4 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DRV/COBI/FTC/TAF

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	therapienaive Erwachsene	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	therapienaive Jugendliche ^c	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
3	vorbehandelte Erwachsene	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 ^d
4	vorbehandelte Jugendliche ^c	

a: Die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 entsprechen jeweils den Teilpopulationen A1, A2, A3 und A4 des pU.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
d: Im Anwendungsgebiet HIV-Infektion kommt eine nicht medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.
COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid

Der pU folgt in allen Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Fragestellungen 1, 2 und 4: Therapienaive HIV-1-infizierte Erwachsene und Jugendliche sowie vorbehandelte Jugendliche

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen sowie vorbehandelten Jugendlichen (Fragestellungen 1, 2 und 4) legt der pU keine Daten vor. Es gibt daher für diese Fragestellungen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung von DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Erwachsenen wird die Studie EMERALD eingeschlossen. Diese Studie wurde bei Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation durchgeführt. Für Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation liegt keine Studie vor.

Bei der Studie EMERALD handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie an vorbehandelten HIV-1-infizierten Patientinnen und Patienten, in der DRV/COBI/FTC/TAF mit dem Fortführen der bisherigen Therapie verglichen wurde.

In die Studie wurden virologisch supprimierte (HIV-1-Ribonukleinsäure[RNA]-Viruslast < 50 Kopien/ml) Erwachsene eingeschlossen, die zuvor für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate mit einem Therapieregime aus 1 geboostertem Proteaseinhibitor (bPI) (bestehend aus Darunavir geboostert mit Ritonavir [DRV/r], Darunavir geboostert mit Cobicistat [DRV/co], Atazanavir geboostert mit Ritonavir [ATV/r], Atazanavir geboostert mit Cobicistat [ATV/co] oder Lopinavir geboostert mit Ritonavir [LPV/r]) und der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) behandelt worden waren. Die Patientinnen und Patienten (N = 1149) wurden im Verhältnis 2:1 entweder in den DRV/COBI/FTC/TAF-Arm (N = 766) oder in den Arm mit Fortführung der bisherigen Therapie (N = 383) randomisiert.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie EMERALD

Die inhaltliche Prüfung der untersuchten Patientenpopulation ergab, dass in die Studie EMERALD überwiegend Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen [siehe Abschnitt 2.8.2.4.1]) vorlag.

Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wird das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studie EMERALD als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA angesehen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse, virologisches Ansprechen, CD4-Zellzahl, SUE und schwere UE (DAIDS Grad 3–4) als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Für die Endpunkte Abbruch wegen UE und die spezifischen UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als hoch angesehen.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

In der Studie EMERALD trat kein Todesfall auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Acquired Immune deficiency Syndrome (AIDS) definierende Ereignisse (WHO-Klasse-4-Ereignisse), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl

In der Studie EMERALD trat kein AIDS-definierendes Ereignis der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Klasse 4 auf. Für die beiden ergänzend dargestellten Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie EMERALD wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (Division of AIDS [DAIDS] Grad 3–4) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (DAIDS Grad 3–4) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- spezifische UE (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Erkrankungen des Nervensystems)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Erkrankungen des Nervensystems zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF. Das Ausmaß des höheren Schadens für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ist dabei jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems liegt dagegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleibt ein negativer Effekt von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF (Erkrankungen des Nervensystems). Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ohne Umstellungsindikation ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering von DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber dem Fortführen der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF.

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene mit Umstellungsindikation, vorbehandelte Jugendliche sowie therapienaive Erwachsene und Jugendliche legt der pU jeweils keine Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF.

Tabelle 3: DRV/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Jugendliche ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
3	vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation)	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 ^c	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
	vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)		Zusatznutzen nicht belegt
4	vorbehandelte Jugendliche ^b		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg c: Im Anwendungsgebiet HIV-Infektion kommt eine nicht medikamentöse Behandlung nicht in Betracht. COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid</p>			

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