



über die 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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Verfahrensablauf.....	10
4. Beschluss	13
5. Anhang	18
5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B. Bewertungsverfahren	22
1. Bewertungsgrundlagen	22
2. Bewertungsentscheidung	22
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
2.2 Nutzenbewertung.....	24
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	32
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	33
5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	33
5.2 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ).....	213
5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	221
5.4 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH (ViiV).....	224
5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	227
5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	231
5.7 Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	236
5.8 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	245

5.9	Stellungnahme der Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.....	251
5.10	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI).....	257
D.	Anlagen	263
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	263
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	285
3.	Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG.....	311

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 liegt 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

4. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil wie folgt ergänzt:

Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil

Beschluss vom: 5. Juli 2012

In Kraft getreten am: 5. Juli 2012

BAnz AT 28.08.2012 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

	Effektschätzer [95%-KI] Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofovir vs. Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir	Ergebnis / Ereignisanteil absolute Differenz (AD) ¹	p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität ^{2,4}	entfällt (zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis)		
Morbidität			
Virologisches Ansprechen (Viruslast) ^{2,4}	0,76 [0,48; 1,21]	88,9 % vs. 84,9 %	0,246
Virologisches Versagen (Resistenzen)	Es wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Körperliche Gesundheit ^{2,5} (SF-36v2)	Mittelwertdifferenz 0,86 [- 0,68; 2,41]		0,273
Psychische Gesundheit ^{2,5} (SF-36v2)	Mittelwertdifferenz 0,63 [- 1,34; 2,60]		0,530
Nebenwirkungen ⁶			
UE ^{2,4}	RR 1,02 [0,96; 1,08]	89,9 % vs. 88,2 %	0,524
SUE ^{2,4}	RR 0,69 [0,38; 1,24]	6,0 % vs. 9,2 %	0,212
Abbruch wegen UE ^{2,4}	Wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien konnte keine zusammenfassende Auswertung vorgenommen werden.		
Hautereignisse ^{2,4}	RR 0,67 [0,45; 0,98]	12,4 % vs. 19,6 % AD = - 7,2 %	0,039
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ^{3,4}	RR 0,71 [0,58; 0,86]	33,6 % vs. 48,3 % AD = - 14,7 %	0,0006
Psychiatrische Ereignisse ^{2,4}	RR 0,79 [0,60; 1,04]	23,8 % vs. 30,3 %	0,087

Verwendete Abkürzungen: AD = absolute Differenz, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, SOC = *system organ class*, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

¹ absolute Differenz; Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

² Daten aus dem Addendum zum Auftrag A 12-02 des IQWiG

³ Daten aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren

⁴ auf der Grundlage der Woche-48-Daten-Metaanalyse der Studien C204, C209 und C215

⁵ auf der Grundlage der Woche-48-Daten-Metaanalyse der Studien C209 und C215

⁶ angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE

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

Zielpopulation: ca. 1.260 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, insbesondere die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Aufgrund des Risikos für die Bildung von Kreuzresistenzen, die den Einsatz anderer Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) nicht mehr möglich machen und damit zur Einengung der verbleibenden Therapieoptionen führen, soll die Wirkstoffkombination Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil nur Patienten verordnet werden, bei denen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme gesichert ist.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin Rilpivirin Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin Rilpivirin Tenofoviridisoproxil	200 25 245	90	365

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efavirenz	600	90	365
Emtricitabin Tenofoviridisoproxil	200 245	90	365

¹ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Emtricitabin Ralpivirin Tenofoviridisoproxil	3.725,00 € / 90 Tabletten	3.244,12 € [2,05 € ² ; 478,83 € ³]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Efavirenz	1.263,96 € / 90 Tabletten	1.103,28 € [2,05 € ² ; 158,63 € ³]
Emtricitabin Tenofoviridisoproxil	2.454,36 € / 90 Tabletten	2.091,49 [2,05 € ² ; 360,82 € ³]

¹ jeweils größte Packung

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	13.156,71 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	12.956,57 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Juli 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 5. Juli 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil wie folgt ergänzt:

Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

	Effektschätzer [95 %-KI] Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofovir vs. Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz (AD) ¹	p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität ^{2,4}	entfällt (zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis)		
Morbidität			
Virologisches Ansprechen (Viruslast) ^{2,4}	0,76 [0,48; 1,21]	88,9 % vs. 84,9 %	0,246
Virologisches Versagen (Resistenzen)	Es wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Körperliche Gesundheit ^{2,5} (SF-36v2)	Mittelwertdifferenz 0,86 [- 0,68; 2,41]		0,273
Psychische Gesundheit ^{2,5} (SF-36v2)	Mittelwertdifferenz 0,63 [- 1,34; 2,60]		0,530
Nebenwirkungen⁶			
UE ^{2,4}	RR 1,02 [0,96; 1,08]	89,9 % vs. 88,2 %	0,524
SUE ^{2,4}	RR 0,69 [0,38; 1,24]	6,0 % vs. 9,2 %	0,212

¹ Die PDF-Daten der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



	Effektschätzer [95 %-KI] Ralpivirin + Emtricitabin + Tenofovir vs. Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz (AD) ¹	p-Wert
Abbruch wegen UE ^{2,4}	Wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien konnte keine zusammenfassende Auswertung vorgenommen werden.		
Hautereignisse ^{2,4}	RR 0,67 [0,45; 0,98]	12,4 % vs. 19,6 % AD = - 7,2	0,039
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ^{3,4}	RR 0,71 [0,58; 0,86]	33,6 % vs. 48,3 % AD = - 14,7 %	0,0006
Psychiatrische Ereignisse ^{2,4}	RR 0,79 [0,60; 1,04]	23,8 % vs. 30,3 %	0,087

Verwendete Abkürzungen: AD = absolute Differenz, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, SOC = system organ class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

¹ absolute Differenz; Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

² Daten aus dem Addendum zum Auftrag A 12-02 des IOWG

³ Daten aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren

⁴ auf der Grundlage der Woche-48-Daten-Metaanalyse der Studien C204, C209 und C215

⁵ auf der Grundlage der Woche-48-Daten-Metaanalyse der Studien C209 und C215

⁶ angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE

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

Zielpopulation: ca. 1 260 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, insbesondere die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml. Aufgrund des Risikos für die Bildung von Kreuzresistenzen, die den Einsatz anderer Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) nicht mehr möglich machen und damit zur Einengung der verbleibenden Therapieoptionen führen, soll die Wirkstoffkombination Emtricitabin, Ralpivirin, Tenofoviridisoproxil nur Patienten verordnet werden, bei denen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme gesichert ist.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin Ralpivirin Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin Ralpivirin Tenofoviridisoproxil	200 25 245	90	365
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efavirenz	600	90	365
Emtricitabin Tenofoviridisoproxil	200 245	90	365

¹ jeweils größte Packung



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁾	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Emtricitabin Ralpivirin Tenofoviridisoproxil	3 725,00 €/90 Tabletten	3 244,12 € [2,05 € ²⁾ ; 478,83 € ³⁾
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Efavirenz	1 263,96 €/90 Tabletten	1 103,28 € [2,05 € ²⁾ ; 158,63 € ³⁾
Emtricitabin Tenofoviridisoproxil	2 454,36 €/90 Tabletten	2 091,49 [2,05 € ²⁾ ; 360,82 € ³⁾

¹⁾ jeweils größte Packung

²⁾ Rabatt nach § 130 SGB V

³⁾ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	13 156,71 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	12 956,57 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Juli 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Januar 2012 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Emtricitabin Rilpivirin Tenofoviridisoproxil eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. April 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. 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.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete 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.

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 wurden die Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO berücksichtigt:

1. *Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.*

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. *Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.*

Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Fall nicht in Betracht.

3. *Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.*

Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.

4. *Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.*

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. *Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.*

Mehrere Alternativen bestehen im vorliegenden Fall 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)."

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

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir-disoproxil 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 therapielevanten 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, Tenofovir-disoproxil (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, Tenofovir-disoproxil 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 liegt 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.

2.2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage 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.

2.2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, insbesondere die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 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, H₂-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.

2.2.4. Therapiekosten

(Stand Lauer-Taxe 15.Mai 2012)

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.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil

Steckbrief

- Wirkstoff: Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil
- Handelsname: Eviplera®
- Therapeutisches Gebiet: HIV Infektion
- Pharmazeutischer Unternehmer: Gilead Sciences GmbH

Fristen:

- Beginn des Verfahrens: 15.01.2012
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 16.04.2012
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.05.2012
- Beschlussfassung: Anfang Juli 2012

Bemerkungen

- **Stellungnahme-Verfahren**

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.05.2012
- Mündliche Anhörung: 29.05.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Emtricitabin, Rilpivirin,*

Tenofoviridisoproxil - 2012-01-15-D-026

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(135.0 kB, Word\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.05.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil - 2012-01-15-D-026*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 29.05.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 22.05.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 29.05.2012 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoffkombination Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil**

Stand: 23.05.2012

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	08.05.2012
Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)	06.05.2012
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.05.2012
ViiV Healthcare GmbH	07.05.2012
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.05.2012
Janssen-Cilag GmbH	07.05.2012
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	07.05.2012
Novartis Pharma GmbH	07.05.2012
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	05.05.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	07.07.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Gilead Sciences GmbH	Fr. Dransfeld Hr. Kandlbinder Hr. Nowotsch Hr. Schlag
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Noack Hr. Dr. Dr. Weigmann
ViiV Healthcare GmbH	Hr. Dr. Walli Hr. Mair
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Schäfer Hr. Nouvertné
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Fleischmann Hr. Dr. Mahlich
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Fr. Lietz Hr. Burgardt
Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)	Hr. Dr. Schewe
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	Hr. Prof. Behrens

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	07.05.2012
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (Eviplera®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das von GILEAD vorgelegte Dossier (G-BA Vorgangsnummer 2012-01-15-D-026) stellt Nutzen und Zusatznutzen des Single-Tablet-Regimen (STR) Eviplera® dar. Eviplera® ist ein einmal täglich einzunehmendes, komplettes antiretrovirales Therapieregime zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\ 000$ Kopien/ml, bestehend aus den Wirkstoffen Rilpivirin+Emtricitabin+Tenofovir (RVP/FTC/TDF). Gemäß Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) war die zweckmäßige Vergleichstherapie für Eviplera® Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir oder in Kombination mit Abacavir/Lamivudin. Das Dossier wurde auf Basis der Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovir erstellt. Gleichzeitig wurde von Janssen das Dossier zur Rilpivirin-Einzelsubstanz, im Handel unter dem Namen Edurant® vorgelegt; Edurant® ist als so genannter 3. Partner „in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen“ für die gleiche Patientenpopulation wie Eviplera®.</p> <p>Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die dem Rilpivirin-Dossier und dem Eviplera®-Dossier zugrunde liegenden Zulassungs- und damit Bewertungspopulationen unterschiedlich sind: Während die Rilpivirin-Zulassungspopulation Patienten mit Rilpivirin in Kombination mit einer variablen Sockeltherapie mit einer Ausgangsviruslast HIV-1-RNA $\leq 100\ 000$ Kopien/ml einschließt, umfasst die Eviplera®-Zulassungspopulation lediglich eine</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppe der Rilpivirin-Zulassungspopulation, nämlich die Patientenpopulation, die Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erhalten hatten.</p> <p>Vollständigkeit des Dossiers</p> <p>Das IQWiG kommt im vorliegenden Bewertungsverfahren zu der Einschätzung, dass das von GILEAD vorgelegte Dossier inhaltlich unvollständig sei, dies insbesondere, weil nach Einschätzung des IQWiG relevante und in den Dossierunterlagen grundsätzlich geforderte Subgruppenanalysen von GILEAD ohne Begründung nicht vorgelegt wurden. Dieser laut IQWiG schwerwiegende Mangel führt dazu, dass aus formalen Gründen kein Beleg für einen Zusatznutzen für die fixe Wirkstoffkombination RVP+FTC+TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt wurde, ohne das Dossier weiter zu prüfen.</p> <p>Die Erkenntnis des IQWiG, dass eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ relevant ist, beruht primär auf der parallel durchgeführten Frühbewertung für das Rilpivirin-Monopräparat: Dort ergab der Therapievergleich von Rilpivirin und Efavirenz beim Endpunkt Viruslast einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Danach ist bei Männern, nicht aber bei Frauen ein statistisch signifikant besseres virologisches Ansprechen unter der Behandlung mit Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz belegt; die durchgeführte Interaktionsanalyse ergab einen geschlechtsspezifischen Unterschied.</p> <p>Bei dem Vorwurf des IQWiG, GILEAD hätte die relevante</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier keine Subgruppenanalysen zur Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren vorgelegt. Entsprechend der Angaben in Abschnitt 4.2.5.4 "Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren" der Anlage II ("Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V") zum 5. Kapitel VerfO sollen die im Dossier vorgelegten Studienergebnisse durch den pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich potenzieller Effektmodifikationen untersucht werden. Es sollten, soweit sinnvoll, die Faktoren "Geschlecht", "Alter" und "Krankheitsschwere bzw. -stadium" bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden. 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.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse nicht vorgelegt, obwohl sie ergebnisrelevant und damit entsprechend der Dossiervorlage sinnvoll sei, bleibt jedoch unberücksichtigt, dass das vorliegende Bewertungsverfahren zur Bewertung des Rilpivirin-Monopräparates insofern bedeutsame Unterschiede aufweist, als die jeweils den Bewertungen zugrunde liegenden Datenpools unterschiedlich groß sind. Der Datenpool für RPV/FTC/TDF ist wesentlich kleiner, was in der Auswertung zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann.</p> <p>Beim Rilpivirin-Monopräparat konnten alle auf Rilpivirin bezogenen Daten (unabhängig von den verschiedenen Sockeltherapien) genutzt werden - im vorliegenden Fall hingegen ist die Fixkombination RPV/FTC/TDF zu bewerten, so dass der hierfür relevante Datenpool entsprechend der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Patienten unter einer Sockeltherapie aus FTC/TDF begrenzt ist. Dies hat auch Einfluss auf den Einschluss von Studien in die Untersuchung: Die Studie C204 wurde ausgeschlossen, weil sie aus Sicht von GILEAD zum einen nicht den Einschlusskriterien entsprach und zum anderen aufgrund der geringen Fallzahlen aus methodischer Sicht für den Datenpool als nicht verwertbar bewertet wurde.</p> <p>Die Frage, ob GILEAD mit dem zugrunde liegenden kleineren Datenpool überhaupt eine relevante Effektmodifikation beim Faktor Geschlecht hätte sehen können und ob von daher die Nichtvorlage der Subgruppenanalyse überhaupt vorgeworfen werden kann, wird vom IQWiG nicht diskutiert. Dies aber ist für die Beantwortung der Frage, ob im konkreten Fall – also ohne die Kenntnis aus dem Rilpivirin Bewertungsverfahren – eine entsprechende Subgruppenanalyse <u>sinnvoll</u> ist oder nicht, von entscheidender</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedeutung.</p> <p>So wurden beispielsweise mittels einer Meta-Analyse Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation durch den Faktor „Geschlecht“ auf Studienebene gesucht. Da diese Daten keine Hinweise auf eine zu erwartende Interaktion mit dem Geschlecht ergaben, wurden keine weiteren Analysen für dieses Merkmal durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung – das Rilpivirin Dossier lag ja noch nicht vor – ließen sich deshalb für GILEAD aus der vorliegenden Evidenz keine Hinweise auf Effektmodifikationen ableiten.</p> <p>Insofern hat GILEAD diese Begründung nunmehr im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dezidiert aufbereitet und nachgereicht. Darüber hinaus hat GILEAD die Kritik des IQWiG zum Ausschluss der Studie C204 geprüft und die Studie nachträglich in den Datenpool aufgenommen, auch wenn dies der Auslegung der Kriterien durch GILEAD widerspricht. Auf der marginal erweiterten Datenbasis (plus 25 Patienten durch die Studie C204) wurden alle Meta-Analysen erneut erstellt und mit den Analysen aus dem Dossier verglichen. Die Ergebnisse sind praktisch gleich; es gab lediglich eine neue Erkenntnis zu Hautereignissen, die das Bewertungsergebnis von Eviplera® sogar verbessert – dies deckt sich weitestgehend mit der Annahme des IQWiG, das den möglichen Einfluss der Studie C204 auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung als sehr gering einschätzt.</p> <p>Des Weiteren hat GILEAD die neue Erkenntnis zum geschlechtsspezifischen Effekt aus der Bewertung des Rilpivirin-Dossiers aufgenommen und nachträglich eine entsprechende Subgruppenanalyse zur Überprüfung des Effekts im nunmehr</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erweiterten Datenpool für Eviplera® (C204, C209, C215) durchgeführt. Diese Ergebnisse untermauern die ursprüngliche Vorgehensweise im GILEAD Dossier, denn es ergeben sich auf der Zulassungspopulation keine Belege für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Die nachträglich durchgeführten Subgruppenanalysen werden im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme berichtet.</p> <p>In der Anlage sind die Ergebnisse für den 96-Wochen-Auswertungszeitpunkt aus den Phase III Studien ECHO und THRIVE beigefügt – Angaben zu den Referenzen finden sich am Ende des Formulars. Dargestellt sind die verfügbaren Daten auf Basis der Studienpopulation, der Population, die auf der Sockeltherapie FTC/TDF behandelt wurde sowie der Zulassungspopulation (Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml. Die zusätzlichen Analysen liegen bisher noch nicht vor. Sie werden von GILEAD in der mündlichen Anhörung am 29. Mai als neue wissenschaftliche Erkenntnisse i. S. d. § 19 Abs. 2, S. 4 Nr. 1 Verfo (5. Kapitel) vorgelegt und vollumfänglich präsentiert werden.</p> <p>Bedeutung von Formmängeln in der Frühbewertung</p> <p>GILEAD hatte mit der Zurückweisung seines Dossiers durch das IQWiG aufgrund eines formalen Mangels in keiner Weise gerechnet. Unverständlich bleibt, dass das IQWiG nach Postulierung eines formalen Mangels die weitergehende Bewertung des Dossiers unterlassen hat, obwohl sich Aussagen zum Zusatznutzen aus dem Dossier ableiten ließen. Die Frage, ob GILEAD mit dem kleineren Datenpool überhaupt eine relevante Effektmodifikation beim Faktor</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Geschlecht hätte sehen können und ob von daher die Nichtvorlage der Subgruppenanalyse überhaupt vorgeworfen werden kann, wird vom IQWiG nicht diskutiert. Dies aber ist für die Beantwortung der Frage, ob im konkreten Fall – also ohne die Kenntnis aus dem Rilpivirin Bewertungsverfahren – eine entsprechende Subgruppenanalyse sinnvoll ist oder nicht, von entscheidender Bedeutung.</p> <p>Selbst wenn im vorliegenden Fall die Daten zum virologischen Ansprechen wegen der fehlenden Geschlechterdifferenzierung „unvollständig“ waren, hätte das IQWiG eine Bewertung zumindest auf Grundlage der neurologischen Komplikationen durchführen können und müssen.</p> <p>Es ist vom Grundsatz her nicht vertretbar, dass das IQWiG auf Basis derselben Zulassungsstudien für das Rilpivirin-Monopräparat zu dem Ergebnis kommt, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt und bei der Fixkombination RVP/FTC/TDF aus formalen Gründen nicht.</p> <p>Ergänzend ist festzuhalten, dass GILEAD von der in § 4 Absatz 5 der in AM-NutzenV eröffneten Möglichkeit einer Vorprüfung des Dossiers Gebrauch gemacht hatte. Hierbei ist vorgesehen, dass die Geschäftsstelle des G-BA den Hersteller unterrichtet, wenn das Dossier unvollständig ist und welche zusätzlichen Angaben ggf. erforderlich sind. Davon unberührt bleibt die inhaltliche Prüfung des Dossiers.</p> <p>Zur formalen Prüfung der Vollständigkeit des Dossiers wird die sogenannte „Checkliste zur formalen Vollständigkeit des Dossiers“ verwendet. Im Prüfvermerk des G-BA im Bereich Methodik und Subgruppen heißt es, dass der entsprechende Abschnitt textlich gefüllt sein sollte,</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„zum Beispiel: es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.“</p> <p>Eine zusätzliche Begründung wurde durch den G-BA dabei nicht gefordert. Dieser Ausfüllungsvorschlag des G-BA zeigt, dass keineswegs stets und regelhaft Subgruppenanalysen im Hinblick auf das Geschlecht durchgeführt werden müssen. Auch im konkreten Fall bestand keine entsprechende Notwendigkeit, denn in Folge der Feststellung einer fehlenden Effektmodifikation im Hinblick auf das Geschlecht in der Gesamtpopulation war hier in der Subgruppe der Zulassungspopulation keine zusätzliche Subgruppenanalyse nach dem Geschlecht „sinnvoll“ i. S. d. Nr. 4.2.5.5 des Moduls 4 der Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Wie auf Grundlage der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation zu erwarten war, ändern sich durch die neuen Analysen die Bewertungsergebnisse nicht.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, wenn das IQWiG auf Basis dieser Sachlage von einem unvollständigen Dossier ausgeht.</p> <p>Das IQWiG hätte von daher statt des vollständigen Verzichts einer inhaltlichen Bewertung des Dossiers wegen angeblicher Unvollständigkeit mit der Konsequenz, dass der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, in jedem Fall eine inhaltliche Bewertung der vorhandenen Unterlagen durchführen müssen.</p> <p>Abschließend möchte GILEAD festhalten, dass sich die Firma erstmals in einem solchen Bewertungsverfahren nach AMNOG befindet. Wie seit Beginn der Frühbewertungen immer wieder von verschiedenen Seiten propagiert wurde, ist das neue Bewertungsverfahren als lernendes System zu begreifen. Für GILEAD war nicht ersichtlich, dass hier eine</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weitere Subgruppenanalyse notwendig sein soll. Die tatsächlichen Ergebnisse bestätigen den Verzicht auf diese Analyse.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;">Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen - Zusammenfassung</p> <p>In der Zusammenfassung der Ergebnisse der Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten aus drei aktivkontrollierten Studien sowie der Ausführungen zur STR-Formulierung zeigen die vorgelegten Daten einen Beleg für einen Nutzen und Zusatznutzen von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovir im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil:</p> <p style="text-align: center;">Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus drei aktivkontrollierten Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 (<i>adverse event grade 3 or 4</i>): Die Meta-Analysen unter Einbezug der beiden Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) (Zulassungspopulation mit zweckmäßiger Vergleichstherapie) zeigen für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil signifikant weniger unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (RR = 0,55; 95 %-KI [0,35; 0,85]; p = 0,008). Auswertungen unter Einbezug der Studie C204 ergaben ein vergleichbares Ergebnis: RR = 0,55; 95 %-KI [0,36; 0,84]; p = 0,006, I²=0% (Abbildung 15 und Abbildung 16) <ul style="list-style-type: none"> - Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder 4 	<p>Um schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen abzubilden, werden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: der Endpunkt "schwer[wiegend]e unerwünschte Ereignisse" (SUE) und die Auswertung "unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4". Nach Artikel 2 Buchstabe o der Richtlinie 2001/20/EG ist der Begriff "schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis" folgendermaßen definiert: "unerwünschtes Ereignis oder Nebenwirkung, das bzw. die unabhängig von der Dosis tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat."</p> <p>Die Einteilung in nicht schwerwiegende und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die unterschiedlichen Meldefristen an die Überwachungsbehörden auslöst, ist in klinischen Studien entsprechend der Vorgaben der guten klinischen Praxis (<i>Good Clinical Practice, GCP</i>) zusätzlich die Bewertung der Schweregrade der unerwünschten Ereignisse nach der CTCAE-Klassifikation (<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>) vorzunehmen. Grad 3 bezeichnet schwere, Grad 4 lebensbedrohende und Grad 5 tödliche unerwünschte</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lässt sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil belegen. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist als beträchtlich einzustufen, da eine bedeutsame Veränderung relevanter unerwünschter Ereignisse erreicht wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Störungen im Nervensystem (<i>nervous system, system organ classification</i>): Für die Anzahl Patienten mit einer Störung im Nervensystems nach SOC fand sich in der Meta-Analyse unter Verwendung von C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) ein signifikanter Vorteil für die Behandlungsgruppe unter Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz (RR = 0,68; 95%-KI [0,55; 0,84]; p = 0,0003, I² = 0%), der sich auch bei Einschluss der Studie C204 nicht veränderte: RR = 0,71; 95 %-KI [0,58; 0,86]; p = 0,0006, I² = 0%. (Abbildung 20 und Abbildung 21) <ul style="list-style-type: none"> - Hinsichtlich der Störungen im Nervensystem (<i>system organ classification</i>) lässt sich aufgrund der geringeren Anzahl von Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie Störung des Nervensystems (<i>system organ classification</i>) ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten. • Neuropsychiatrische Ereignisse (<i>neuropsychiatric events, preferred term</i>): Die Anzahl Patienten mit einem neuropsychiatrischen Ereignis war unter Rilpivirin signifikant niedriger als unter Efavirenz. Die Auswertung von C209 (ECHO) 	<p>Ereignisse. Da die SUE Todesfälle mit abbilden wird vorliegend der Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" für die Bewertung des Zusatznutzens der Rilpivirin-Kombination herangezogen. Das Ergebnis der Metaanalyse ist für den Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" nicht signifikant. Ein Zusatznutzen kann daher für diesen Endpunkt aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.</p> <p>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 <i>preferred terms</i> 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 <i>primary</i> SOCs 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.</p> <p>In der Operationalisierung setzt sich der Endpunkt "Neuropsychiatrische Ereignisse" aus mehreren MedDRA <i>preferred terms</i> neurologischer und psychiatrischer Ereignisse zusammen, die in den jeweiligen Studien</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und C215 (THRIVE) ergab: RR = 0,68; 95 %-KI [0,55; 0,84]; $p = 0,0003$; $I^2 = 0$ %. Die Meta-Analyse unter Einbezug der Studie C204 zeigt nahezu identische Ergebnisse: RR = 0,67; 95 %-KI [0,57; 0,8]; $p < 0,00001$, $I^2 = 0$%. (Abbildung 22 und Abbildung 23)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unterstützt wird das Ergebnis Störungen im Nervensystem (SOC) durch die Daten für die Gesamtrate Patienten mit neuropsychiatrischer Störung (<i>neuropsychiatric disorder, preferred term</i>), für die ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gezeigt wurde. <p>• Störungen des Nervensystems (<i>nervous system disorder, preferred term</i>): Die Tendenz, die für die neuropsychiatrischen Ereignisse beobachtet wurde, zeigte sich auch bei der Anzahl Patienten mit einer Störung des Nervensystems (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE): RR = 0,58; 95 %-KI [0,47; 0,73]; $p < 0,00001$; $I^2 = 0$ %. Die neue Auswertung mit den drei Studien (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204) ergab: RR = 0,58; 95 %-KI [0,46; 0,72]; $p < 0,00001$; $I^2 = 0$). (Abbildung 24 und Abbildung 25)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des Weiteren unterstützt werden die Ergebnisse zu Störungen im Nervensystem (SOC) und Patienten mit neuropsychiatrischer Störung (<i>neuropsychiatric disorder, preferred term</i>) durch die Daten für die Gesamtrate der Patienten mit Störungen des Nervensystems (<i>nervous system disorder, preferred term</i>), für die ebenfalls ein 	<p>nicht eindeutig präspezifiziert und studienübergreifend nicht identisch waren. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieser Auswertung als hoch eingestuft. Der Endpunkt „Neuropsychiatrische Ereignisse“ wird in der Bewertung durch die Endpunkte „Neurologische Ereignisse SOC“ und „Psychiatrische Ereignisse“ abgebildet.</p> <p>Der G-BA hat für die Bewertung des Zusatznutzens der Rilpivirin-Kombination den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" herangezogen, weil das Verzerrungspotenzial der Operationalisierung für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" insgesamt niedriger als für den Endpunkt "Neurologische Ereignisse" bewertet wurde (siehe Seite 39).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gezeigt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hautausschlag (rash): Für dieses Ereignis zeigten sich in der Analyse unter Einbezug der beiden Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) folgende Ergebnisse: RR = 0,31; 95 %-KI [0,12; 0,82]; p = 0,02; I² = 55%. Die Meta-Analyse über 3 Studien (inkl. C204) ergab: RR = 0,36; 95 %-KI [0,18; 0,73]; p = 0,005, I² = 23%. Beide Analysen zeigen somit die signifikante Verminderung der Anzahl Patienten mit Hautausschlag unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil auf. (Abbildung 36 und Abbildung 37) <ul style="list-style-type: none"> - Eine beträchtlicher Zusatznutzen lässt sich ebenfalls belegen für die Anzahl Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Hautausschlag (<i>rash, preferred term</i>). Insbesondere äußerliche Veränderungen können dazu führen, dass die HIV-Infektion sichtbar wird. • Schwindel (dizziness): Daneben fanden sich unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in der Zulassungspopulation signifikant weniger Patienten mit Schwindelgefühl. (Ursprüngliche Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE)): RR = 0,40; 95 %-KI [0,28; 0,57]; p < 0,00001; Neue Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204): RR = 0,39; 95 %-KI [0,27; 0,56]; p < 0,00001) im Vergleich zur Gruppe Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. 	<p>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, den Endpunkt "Hautausschläge" vollständig mit abbildender Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir herangezogen. Für den Endpunkt "Hautereignisse" liegt für die Wirkstoffkombination Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir ein geringer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz, Emtricitabin, Tenofovir vor. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wird die Aussagesicherheit von Beleg auf Hinweis herabgestuft. Der in seinem Ausmaß vom G-BA als gering bewertete Zusatznutzen für den Endpunkt "Hautereignisse" ist für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens von untergeordneter Bedeutung.</p> <p>Das unerwünschte Ereignis „Schwindel“ wird durch den Endpunkt der "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" abgebildet. Der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" wird als übergeordneter, das Ereignis "Schwindel" vollständig mit abbildender Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir herangezogen. Zur Vermeidung einer Doppelwertung ist die zusätzliche separate Bewertung des unerwünschten Ereignisses "Schwindel" nicht angezeigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Abbildung 28 und Abbildung 29)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Anzahl von Patienten mit Schwindel (<i>dizziness, preferred term</i>) war unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil deutlich geringer als unter der Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil – hieraus lässt sich ebenfalls ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. <p style="text-align: center;">Ausführungen zur STR-Formulierung</p> <p>Klinische Studien belegen signifikante Zusammenhänge zwischen Adhärenz und Plasmavirämie und somit konsekutiv zu Resistenzentwicklung und Krankheitsprogression; Dem tragen nationale und internationale Leitlinien über die Empfehlung entsprechender Maßnahmen wie Therapievereinfachung Rechnung. Mit der Einführung immer wirksamerer, verträglicherer und einfacher einzunehmender Therapien steigt auch die Lebenserwartung der HIV-Patienten. Damit verlängert sich der Therapiezeitraum, womit folglich die die Bedeutung dauerhafter Adhärenz zunimmt. Ein wesentlicher Faktor zur Optimierung der Adhärenz ist die Reduktion von Dosisfrequenz und Tablettenzahl - zudem können Einnahmefehler vermieden und das Risiko für die Entwicklung von Resistenzen bei selektiver Nicht-Adhärenz reduziert werden. Aufgrund der Tatsache, dass eine STR-Formulierung als solche primär substanzunabhängige Vorteile hinsichtlich Dosierungsfrequenz und Tablettenzahl bietet, die auf jedes STR und damit auch auf Eviplera® zutreffen, kann der mögliche Nutzen</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer einmal täglichen Tablettengabe aus anderen Untersuchungen bzgl. STR auf diese Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Patientengruppe übertragen werden.</p> <p>Die Übertragbarkeit der Vorteile der STR-Formulierung auf die hier interessierende Zulassungspopulation und die dazu gezeigten Daten erlauben die Schlussfolgerung, dass die Anwendung von Eviplera® in Form eines STR im Vergleich zur Gabe mehrerer Tabletten ein- oder mehrmals täglich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine zusätzliche Verbesserung des klinischen Verlaufs der HIV-1-Infektion aufweist. Dies erfolgt über die Verbesserung der Adhärenz und entsprechend des virologischen Ansprechens einerseits sowie die verminderte Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung andererseits.</p> <ul style="list-style-type: none">- Auf Basis der gezeigten Daten und des patientenrelevanten Nutzens (Adhärenzoptimierung) lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für das STR Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ableiten. <p>Insgesamt ergibt sich aus der Synthese der Nutzenbelege, Nutzenhinweise und dem Nutzenanhaltspunkt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil in der gesamten Zulassungspopulation von nicht-vorbehandelten Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p>	<p>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 liegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens und keine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen vor. Eine Einstufung als beträchtlicher (oder gar erheblicher) Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der IQWiG-Dossierbewertung A12-02 zu Kapitel 2.7.2.3.1 Seite 22 (Begründung siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten, Seite 22, Zeile 22) wird für Anlage II des Kapitels 5 der Verfahrensordnung folgende Änderung vorgeschlagen:</p> <p>Änderung der Anlage II zum Kapitel 5, Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1., 2. Absatz, mit nachfolgender Präzisierung:</p> <p><i>Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden, jedoch nur Studien die mit dem Wirkstoff/der Wirkstoffkombination des zu bewertenden Arzneimittels durchgeführt wurden. Studien mit gesunden Freiwilligen sind hiervon nicht umfasst.</i></p> <p>Generell ist zu bedenken, wie der Begriff „Zulassungsstudien“ verwendet wird. Im breiten Sprachgebrauch, z. B bei den Fachkreisen oder in pharmazeutischen Unternehmen, handelt es sich um Studien der Phase 3. Im Sprachgebrauch von Regulatory Affairs können damit alle Studien gemeint sein, die für das Zulassungsverfahren eingereicht wurden (Phase 1-3). Eine Begriffsdefinition kann hier weiterhelfen.</p>	

Seite 9, Zeile 19	Anmerkungen: Stellungnahme Ausschluss Studie C204	
Seite 9, Zeile 26	Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass die dem Rilpivirin-Dossier (A12-04) und dem Eviplera [®] -Dossier (A12-02) zugrunde liegenden Zulassungs- und damit Bewertungspopulationen unterschiedlich waren: Während die Rilpivirin-Zulassungspopulation Patienten mit Rilpivirin in Kombination mit einer variablen Sockeltherapie mit einer Ausgangsviruslast HIV-1-RNA ≤ 100.000 Kopien/ml einschließt, umfasst die Eviplera [®] -Zulassungspopulation lediglich eine Subgruppe der Rilpivirin-Zulassungspopulation, nämlich die Patientenpopulation, die Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erhalten hatte.	Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers liegen die Studienergebnisse für alle im Dossier dargestellten Endpunkte für eine Behandlungsdauer von 48 Wochen ("Woche-48-Daten") die Metaanalyse der Ergebnisse der Studien C209 und C215 vor. Die ebenfalls zur Beantwortung der Fragestellung geeignete Studie C204 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Metaanalyse einbezogen. 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.
Seite 22, Zeile 6	Entsprechend der Zielsetzung (Nachweis Zusatznutzen von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vs. Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Patienten mit HIV-1-RNA ≤ 100.000 Kopien/ml) wurden die Einschlusskriterien von Gilead wie folgt festgelegt:	
Seite 23, Zeile 16		

E2	Intervention	Rilpivirin und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil
E3	Vergleichstherapie	Efavirenz und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

In Folge wurden im von Gilead vorgelegten Dossier zwei konfirmatorische Studien der Phase 3 eingeschlossen und berichtet: C209 (ECHO) und C215 (THRIVE), nicht jedoch die Phase-2b-Studie C204 (TMC278-C204), was vom IQWiG entsprechend bemängelt wurde.

C204 war eine vierarmige Phase-2b-Studie (Proof-of-Concept-Studie), in der Rilpivirin in den Dosierungen 25, 75, oder 150 mg (verblindet) mit Efavirenz 600 mg (*open label*) verglichen wurde. Sowohl im Rilpivirin- als auch im Efavirenz-Arm erhielten die Patienten eine Sockeltherapie aus Azidothymidin/Lamivudin oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil – welche der beiden Sockeltherapien eingesetzt wurde, oblag dem Prüfarzt (insgesamt begannen nur 24,5% der Patienten ihre Therapie mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, während 75,5% Azidothymidin/Lamivudin einnahmen).

Anders als die beiden eingeschlossenen Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) wurde in C204 nach Region (Region 1: Asien, Südafrika, Uganda, Region 2: Europa, USA, Russland und Region 3: Lateinamerika) und Sockeltherapie (Azidothymidin/Lamivudin oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil), nicht jedoch nach Ausgangsviruslast (HIV-1-RNA \leq oder $>$ 100.000 Kopien/ml) stratifiziert.

Nach Einschätzung des IQWiG wäre es möglich gewesen, diese Subgruppe separat auszuwerten, auch wenn das Studiendesign primär nicht auf die Untersuchung der fraglichen Intervention (Dreierkombination aus Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) im Vergleich zur vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

(Efavirenz in Kombination mit 2 NRTI [Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil oder Abacavir + Lamivudin]) angelegt war. Im Folgenden die Überlegungen zum Ausschluss der Studie:

Stratifizierung

Gemäß der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 sollten Subgruppenanalysen Auswertungen a priori gebildeter Subgruppen enthalten, wobei eine anhand der Subgruppen stratifizierte Randomisierung und eine für die Datenanalyse adäquate statistische Methode (Homogenitätstest, Interaktionstest) vorgenommen, bzw. angewandt werden sollte. Voraussetzung für eine adäquate Subgruppenbildung, die im vorliegenden Fall für die Zulassungspopulation (Patienten mit Rilpivirin 25 mg + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) erforderlich war, wäre somit eine Stratifizierung nach den Kategorien der Subgruppen, i.e. Viruslast und Sockeltherapie bei Randomisierung.

In den von Gilead berichteten Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) erfolgte eine entsprechend Stratifizierung nach Viruslast und Sockeltherapie (nur in THRIVE; in ECHO war die Sockeltherapie vorgeschrieben) – diese führte in beiden Studien zu einer homogenen Teilpopulation, die sowohl das Merkmal „Ausgangsviruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml“, als auch eine für die Auswertung geeignete Gruppengröße in der Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil enthält. Das subgruppenbildende Merkmal (Viruslast und Sockeltherapie) wurde in beiden Studien a priori (vor Randomisierung) definiert.

In der Studie C204 wurde eine Stratifizierung nur nach Region und Sockeltherapie durchgeführt, nicht jedoch nach Ausgangsviruslast. Demnach konnte das subgruppenbildende Merkmal „Viruslast“ nur nach Therapiebeginn erhoben werden. Eine Subgruppenbildung nach Viruslast würde somit in der Studie C204 einer Post-hoc-Subgruppenanalyse gleichkommen, in der das Einschlusskriterium

„RCT“ verletzt wäre. Im Gegensatz dazu sind die Subpopulationen aus den Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) mit randomisierten und somit homogenen Teilpopulationen zu vergleichen. Generell ist es aus methodischer Sicht als problematisch zu bewerten, homogene Teilpopulationen (C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) mit Post-hoc-definierten Subpopulationen (C204) zu vergleichen.

Fallzahl

Die Größe der Subgruppe in der Studie C204, die sowohl den Merkmalen der Zulassungspopulation (Ausgangsviruslast: HIV-1-RNA \leq 100.000 Kopien/ml) als auch der gesuchten Intervention (Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) entspricht, beträgt von 182 randomisierten Patienten insgesamt nur 25 Patienten (10 im Ralpivirin 25 mg-Arm und 15 im Efavirenz-Arm;

Tabelle 1). Auch die zahlenmäßige Ungleichverteilung der Patienten in den beiden Armen weist daraufhin, dass hier das Merkmal der Randomisierung und damit des geforderten Studienmerkmals „RCT“ aufgehoben wird.

Tabelle 1: Patientenzahlen in C204 nach Randomisierung, Stratifizierung und Subgruppenbildung

	Rilpivirin 25 mg	Efavirenz
Randomisierte Patienten	93	89
Stratum Emtricitabin/Tenofoviridis oproxil	23	22
Subgruppe ≤ 100.000 Kopien/ml	10	15

Damit entspricht die absolute Patientenzahl von 25 einem Anteil am bewertungsrelevanten Stratum von 56 % (14 % an der randomisierten Gesamtpopulation). Vor dem Hintergrund, dass eine Teilpopulation aus einer randomisierten bzw. stratifizierten Studienpopulation weiterhin einem gewissen Grad von Randomisierung gerecht werden sollte, spricht das IQWiG in seinem Methodenpapier „Allgemeine Methoden 4.0“ die Empfehlung aus, dass Studien ausgeschlossen werden sollen, wenn die betrachtete Population ein Gesamtgewicht von weniger als 80 % aufweist, was hier der Fall war. (1)

In der Ergebnisdarstellung werden die Daten unter Einbezug der Studie C204 nachgeliefert – dabei wurden neue Auswertungen erstellt und alle Meta-Analysen unter Einschluss der Studie C204 wiederholt sowie die Ergebnisse mit den Analysen ohne die Ergebnisse der Studie 204 verglichen; zusätzlich wurde das Ereignis “RT-Mutationen” in die Analysen aufgenommen. Alle Analysen wurden für die Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) durchgeführt. Zur besseren

<p>Vergleichbarkeit wurden die bisherigen Meta-Analysen (Modul 4 des eingereichten Dossiers) von der Odds Ratio in das vom IQWiG verwendete Relative Risiko (Synonym: <i>Risk Ratio</i>) umgerechnet (Details zu Ergebnissen und Forestplots der Meta-Analysen siehe Anlage GILEAD 2012A (2)).</p> <p>Zusammenfassend gilt, dass aus dem Einbezug der Studie C204 in die meta-analytische Auswertung mit einer Ausnahme (Hautereignisse) keine neuen Ergebnisse nach 48-Wochen Studiendauer bezüglich der statistischen Signifikanz der Resultate resultieren (zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse siehe Anlage (3)).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hautereignisse (<i>skin event, preferred term</i>): Die Meta-Analyse für Hautereignisse zeigte unter Einbezug der Studie C204 einen signifikanten Vorteil für die Anzahl Patienten mit einem Hautereignis: RR = 0,67; 95 %-KI [0,45; 0,98] p = 0,04, I² = 0%. In der Meta-Analyse ohne die Studie C204 (nur auf C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) basierend), war dieser signifikante Unterschied nicht zu beobachten: RR = 0,61; 95 %-KI [0,34; 1,08]; p = 0,09; I² = 41 %. (Abbildung 34 und Abbildung 35 in (2)) <ul style="list-style-type: none"> ○ Trotz des signifikanten Unterschieds kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden, da die obere Grenze des Konfidenzintervall oberhalb von 0,9 liegt. <p>Darüber hinaus zeigte der Einschluss der Studie C204 keinen Einfluss auf die statistische Signifikanz der Resultate. Signifikante Ergebnisse blieben entsprechend für folgende Ereignisse unverändert bestehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 (<i>adverse event</i> 	<p>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. Für den Endpunkt "Hautereignisse" zeigt sich auf Basis der Metaanalyse der Studien C209 und C215 eine moderate bis deutliche Heterogenität. Bei zusätzlicher Einbeziehung der Studie C204 in die Metaanalyse zeigt sich keine Heterogenität mit statistisch signifikantem Ergebnis zugunsten der Rilpivirin-Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde nicht abgestellt, auch bezüglich der oberen Konfidenzintervallgrenze.</p> <p>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" ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz, Emtricitabin, Tenofovir vor.</p> <p>Der Zusatznutzen für den Endpunkt "Hautereignisse" ist für das Gesamtergebnis des Zusatznutzens von untergeordneter Bedeutung.</p> <p>Um schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen abzubilden,</p>
---	---

grade 3 or 4): Die Meta-Analysen unter Einbezug der beiden Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) (Zulassungspopulation mit zweckmäßiger Vergleichstherapie) zeigen für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil signifikant weniger unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (RR = 0,55; 95 %-KI [0,35; 0,85]; p = 0,008). Auswertungen unter Einbezug der Studie C204 ergaben ein vergleichbares Ergebnis: RR = 0,55; 95 %-KI [0,36; 0,84]; p = 0,006, I²=0%. (4) (Abbildung 15 und Abbildung 16 in (2))

- Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder 4 lässt sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil belegen. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist als beträchtlich einzustufen, da eine bedeutsame Veränderung relevanter unerwünschter Ereignisse erreicht wird.

- **Störungen im Nervensystem** (*nervous system, system organ classification*): Für die Anzahl Patienten mit einer Störung im Nervensystems nach SOC fand sich in der Meta-Analyse unter Verwendung von C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) ein signifikanter Vorteil für die Behandlungsgruppe unter Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz (RR = 0,68; 95 %-KI [0,55; 0,84] p = 0,0003, I² = 0%), der sich durch den Einbezug der Studie C204 nicht veränderte: RR = 0,71; 95 %-KI [0,58; 0,86]; p = 0,0006, I² = 0%. (Abbildung 20 und Abbildung 21 in (2))

- Hinsichtlich der Störungen im Nervensystem (*system organ classification*) lässt sich aufgrund der geringeren Anzahl von Patienten mit unerwünschtem Ereignis der Kategorie Störung des Nervensystems (*system organ classification*) ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten.

- **Neuropsychiatrische Ereignisse** (*neuropsychiatric events, preferred term*): Die Anzahl Patienten mit einem

werden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: der Endpunkt "Schwer[wiegend]e unerwünschte Ereignisse" (SUE) und die Auswertung "unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4". Da die SUE Todesfälle mit abbilden wird vorliegend der Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" für die Bewertung des Zusatznutzens der Rilpivirin-Kombination herangezogen. Das Ergebnis der Metaanalyse ist für den Endpunkt "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" nicht signifikant. Ein Zusatznutzen kann daher für diesen Endpunkt aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. Die Ereignisse der Auswertung "unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4", für die der pharmazeutische Unternehmer einen Zusatznutzen geltend macht, überschneiden sich teilweise mit den SUE und teilweise mit den erfassten Ereignissen "Unerwünschte Hautereignisse", "Erkrankungen des Nervensystems SOC" und "Psychiatrische Ereignisse". Daher ist auch im Sinne der Vermeidung einer Doppelwertung die Betrachtung der unerwünschten Ereignisse der Grade 3 oder 4 vorliegend nicht angezeigt.

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". Die Aussagesicherheit der vorliegenden Metaanalyse zu diesem Endpunkt wird als hinreichend für einen Beleg eingestuft.

In der Operationalisierung setzt sich der Endpunkt

neuropsychiatrischen Ereignis war unter Rilpivirin signifikant niedriger als unter Efavirenz. Die Auswertung von C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) ergab: RR = 0,68; 95 %-KI [0,55; 0,84] $p = 0,0003$, $I^2 = 0\%$. Die Meta-Analyse unter Einbezug der Studie C204 zeigt nahezu identische Ergebnisse: RR = 0,67; 95 %-KI [0,57; 0,8]; $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$. (Abbildung 22 und Abbildung 23 in (2))

- Unterstützt wird das Ergebnis Störungen im Nervensystem (SOC) durch die Daten für die Gesamtrate Patienten mit neuropsychiatrischer Störung (*neuropsychiatric disorder, preferred term*) für die ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gezeigt wurde.

- **Störungen des Nervensystems** (*nervous system disorder, preferred term*): Die Tendenz, die für die neuropsychiatrischen Ereignisse beobachtet wurde, fand sich auch für die Anzahl Patienten mit einer Störung des Nervensystems (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE)): RR = 0,58; 95 %-KI [0,47; 0,73] $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$; die neue Auswertung mit allen drei Studien (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204) ergab: RR = 0,58; 95 %-KI [0,46; 0,72] $p < 0,00001$, $I^2 = 0$). (Abbildung 24 und Abbildung 25 in (2))

- Des Weiteren unterstützt werden die Ergebnisse zu Störungen im Nervensystem (SOC) und Patienten mit neuropsychiatrischer Störung (*neuropsychiatric disorder, preferred term*) durch die Daten für die Gesamtrate Patienten mit Störungen des Nervensystems (*nervous system disorder, preferred term*), für die ebenfalls ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gezeigt wurde.

"Neuropsychiatrische Ereignisse" aus mehreren MedDRA *preferred terms* neurologischer und psychiatrischer 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 „Neuropsychiatrische Ereignisse“ wird in der Bewertung durch die Endpunkte „Neurologische Ereignisse SOC“ und „Psychiatrische Ereignisse“ abgebildet.

Der G-BA hat für die Bewertung des Zusatznutzens der Rilpivirin-Kombination den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" herangezogen, weil das Verzerrungspotenzial der Operationalisierung für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" insgesamt niedriger als für den Endpunkt "Neurologische Ereignisse" bewertet wurde (siehe auch Seite 39).

<ul style="list-style-type: none"> • Hautausschlag (<i>rash</i>): Für das Ereignis Hautausschlag zeigten sich in der Analyse unter Einbezug von zwei Studien (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) folgende Ergebnisse: RR = 0,31; 95 %-KI [0,12; 0,82]; p = 0,02; I² = 55%. In der Meta-Analyse mit allen 3 Studien (inklusive C204) ergab sich: RR = 0,36; 95 %-KI [0,18; 0,73] p = 0,005, I² = 23%. Beide Analysen zeigen somit die signifikante Verminderung der Anzahl Patienten mit Hautausschlag unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil auf. (Abbildung 36 und Abbildung 37 in (2)) <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine beträchtlicher Zusatznutzen lässt sich ebenfalls belegen für die Anzahl Patienten mit dem unerwünschten Ereignis Hautausschlag (<i>rash, preferred term</i>). Insbesondere äußerliche Veränderungen können dazu führen, dass die HIV-Infektion sichtbar wird. • Schwindel (<i>dizziness</i>): Daneben fanden sich unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in der Zulassungspopulation signifikant weniger Patienten mit Schwindelgefühl. (Ursprüngliche Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE)): RR = 0,40; 95 %-KI [0,28; 0,57]; p < 0,00001; Neue Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204): RR = 0,39; 95 %-KI [0,27; 0,56]; p < 0,00001) im Vergleich zur Gruppe Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. (Abbildung 28 und Abbildung 29 in (2)) <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Anzahl von Patienten mit Schwindel (<i>dizziness, preferred term</i>) war unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil deutlich geringer als unter der Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil – hieraus lässt sich ebenfalls ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. 	<p>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, den Endpunkt "Hautausschläge" vollständig mit abbildender Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir herangezogen.</p> <p>Das unerwünschte Ereignis „Schwindel“ wird durch den Endpunkt der "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" abgebildet. Der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" wird als übergeordneter, das Ereignis "Schwindel" vollständig mit abbildender Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir herangezogen. Zur Vermeidung einer Doppelwertung ist die zusätzliche separate Bewertung des unerwünschten Ereignisses "Schwindel" nicht angezeigt.</p>
--	--

Tabelle 2: Ergebnisse der Meta-Analysen auf Basis der Zulassungspopulation (Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast HIV ≤ 100.000 Kopien/ml) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast HIV ≤ 100.000 Kopien/ml) mit den Studien C209 (ECHO)+C215 (THRIVE) bzw. C209 (ECHO)+C215 (THRIVE)+C204

	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) (Modul 4 eingereichtes Dossier)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) (Modul 4 eingereichtes Dossier, RR neu berechnet)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) +C204
Zielgröße	Effektschätzer [95%-KI] / p- Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p- Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p- Wert
Effektivität			
Viro- logisches Ansprechen / Ansprechen	OR = 1,54 [0,93; 2,57] p = 0,10 I ² : 0 %	RR = 1,05 [0,99; 1,13] p = 0,11 I ² : 0%	RR = 1,05 [0,98; 1,12] p-Wert = 0,14 I ² : 0%
Viro- logisches Versagen / Failure	OR = 1,81 [0,67; 4,93] p = 0,24 I ² : 0 %	RR = 1,77 [0,67; 4,66] p = 0,25 I ² : 0 %	RR = 1,58 [0,63; 3,98] p-Wert = 0,33 I ² : 0%
Viro- logisches Versagen / RT-	OR = 1,04 [0,34; 3,16] p = 0,95	RR = 1,70 [0,87; 3,35] p = 0,12	RR = 1,61 [0,83; 3,11] p = 0,16

Mutationen	I ² : 0 %	I ² : 0 %	I ² : 0 %
CD4-Zellzahl (relativ), Veränderung gegenüber Baseline	SMD = -0,04 [-0,21; 0,12] p = 0,61 I ² : 0 %	SMD = -0,04 [-0,21; 0,12] p = 0,61 I ² : 0 %	Keine Daten aus C204 verfügbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität SF36, PCS Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,12 [-0,13; 0,38] p = 0,33 I ² : 34 %	SMD = 0,12 [-0,13; 0,38] p = 0,33 I ² : 34 %	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.
Lebensqualität SF36, MCS Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,05 [-0,15; 0,25] p = 0,60 I ² : 0 %	SMD = 0,05 [-0,15; 0,25] p = 0,60 I ² : 0 %	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.
Lebensqualität SF36D Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,21 [0,00; 0,42] p = 0,05 I ² : 1 %	SMD = 0,21 [0,00; 0,42] p = 0,05 I ² : 1 %	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.
Sicherheit			
Gesamtrate Pat. mit mind. einem	OR = 1,23 [0,72; 2,09]	RR = 1,02 [0,96; 1,09]	RR = 1,08 [0,96; 1,09]

UE	p = 0,45 I ² : 0 %	p = 0,45 I ² : 0%	p = 0,48 I ² : 0%
Gesamtrate Pat. mit mind. einem UE Grad 3 oder 4	OR = 0,50 [0,30; 0,83] p = 0,008 I ² : 0 %	RR = 0,55 [0,35; 0,85] p = 0,008 I ² : 0%	RR = 0,55 [0,36; 0,84] p = 0,006 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit mind. einem SUE	OR = 0,66 [0,33; 1,31] p = 0,23 I ² : 0 %	RR = 0,68 [0,36; 1,28] p = 0,23 I ² : 0 %	RR = 0,69 [0,38; 1,24] p = 0,21 I ² : 0 %
Abbruch, dauerhaft, wegen UE	OR = 0,59 [0,21; 1,67] p = 0,32 I ² : 41 %	RR = 0,60 [0,22; 1,64] p = 0,32 I ² : 41 %	RR = 0,86 [0,25; 2,95] p = 0,81 I ² : 54 %
Abbruch, temporär, wegen UE	OR = 0,56 [0,24; 1,31] p = 0,18 I ² : 0 %	RR = 0,57 [0,25; 1,29] p = 0,18 I ² : 0 %	Keine Daten aus C204 verfügbar.
Gesamtrate Pat. mit Störungen im Nervensystem SOC (<i>nervous system disorder</i> SOC)	OR = 0,53 [0,37; 0,75] p = 0,0003 I ² : 0 %	RR = 0,68 [0,55; 0,84] p = 0,0003 I ² : 0%	RR = 0,71 [0,58; 0,86] p = 0,0006 I ² : 0%
Gesamtrate	OR = 0,53	RR = 0,68	RR = 0,67

Pat. mit neuro-psychiatrischer Störung <i>(neuropsychiatric event)</i>	[0,37; 0,75] p = 0,0003 I ² : 0 %	[0,57; 0,80] p = 0,00001 I ² : 0 %	[0,57; 0,8] p < 0,00001 I ² : 0%	
Gesamtrate Pat. mit Störungen des Nervensystems <i>(nervous system disorder)</i>	OR = 0,42 [0,29; 0,60] p < 0,0001 I ² : 0 %	RR = 0,58 [0,47; 0,73] p < 0,00001 I ² : 0 %	RR = 0,58 [0,46; 0,72] p < 0,00001 I ² : 0 %	
Gesamtrate Pat. mit psych. Störungen <i>(psychiatric disorder)</i>	OR = 0,72 [0,45; 1.16] p = 0,18 I ² : 33 %	RR = 0,79 [0,56; 1.11] p = 0,17 I ² : 30 %	RR = 0,79 [0,60; 1.04] p = 0,09 I ² : 0 %	
Gesamtrate Pat. mit Schwindelgefühl	OR = 0,30 [0,19; 0,47] p < 0,0001 I ² : 0 %	RR = 0,40 [0,28; 0,57] p < 0,00001 I ² : 0 %	RR = 0,39 [0,27; 0,56] p < 0,00001 I ² : 0 %	
Gesamtrate Pat. Schlafstörungen	OR = 0,41 [0,13; 1,22] p = 0,11 I ² : 0 %	RR = 0,42 [0,14; 1,22] p = 0,11 I ² : 0 %	RR = 0,42 [0,15; 1,17] p = 0,1 I ² : 0 %	
Depression	OR = 1,70 [0,74; 3,92]	RR = 1,65 [0,75; 3,67]	RR = 1,52 [0,72; 3,22]	

	p = 0,21 I ² : 0 %	p = 0,22 I ² : 0 %	p = 0,28 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit Hautereignis (<i>skin event</i>)	OR = 0,56 [0,29; 1,06] p = 0,07 I ² : 37 %	RR = 0,61 [0,34; 1,08] p = 0,09 I ² : 41 %	RR = 0,67 [0,45; 0,98] p = 0,04 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit Hautaus-schlag (<i>rash</i>)	OR = 0,36 [0,15; 0,85] p = 0,02 I ² : 31 %	RR = 0,31 [0,12; 0,82] p = 0,02 I ² : 55 %	RR = 0,36 [0,18; 0,73] p = 0,005 I ² : 23 %

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene auf Basis der Zulassungspopulation (Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast HIV ≤ 100.000 Kopien/ml) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast HIV ≤ 100.000 Kopien/ml) mit den Studien C209 (ECHO)+C215 (THRIVE) bzw. C209 (ECHO)+C215 (THRIVE)+C204

	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE), RR (Modul 4 eingereichtes Dossier, RR neu berechnet)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) +C204, RR	Ableitung des Ausmaßes
Zielgröße	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	

Effektivität			
Virologisches Ansprechen / Ansprechen	RR = 1,05 [0,99; 1,13] p = 0,11 I ² : 0%	RR = 1,05 [0,98; 1,12] p-Wert = 0,12 I ² : 0%	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Virologisches Versagen / Failure	RR = 1,77 [0,67; 4,66] p = 0,25 I ² : 0 %	RR = 1,5 [0,63; 3,98] p-Wert = 0,33 I ² : 0 %	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Virologisches Versagen / RT-Mutationen	RR = 1,70 [0,87; 3,35] p = 0,12 I ² : 0 %	RR = 1,61 [0,83; 3,11] p = 0,16 I ² : 0 %	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
CD4-Zellzahl (relativ), Veränderung gegenüber Baseline	SMD = -0,04 [-0,21; 0,12] p = 0,61 I ² : 0 %	Keine Daten aus der Studie C204 verfügbar	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Lebensqualität SF36D, PCS Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,12 [-0,13; 0,38] p = 0,33 I ² : 34 %	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Lebensqualität	SMD = 0,05	Parameter wurde in der Studie	Zusatznutzen / größerer

SF36D, MCS Veränderung gegenüber Baseline	[-0,15; 0,25] p = 0,60 I ² : 0 %	C204 nicht erfasst.	Schaden nicht belegt
Lebensqualität SF36D Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,21 [0,00; 0,42] p = 0,05 I ² : 1 %	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Sicherheit			
Gesamtrate Pat. mit mind. einem UE	RR = 1,02 [0,96; 1,09] p = 0,45 I ² : 0%	RR = 1,02 [0,96; 1,09] p = 0,48 I ² : 0%	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Gesamtrate Pat. mit mind. einem UE Grad 3 oder 4	RR = 0,55 [0,35; 0,85] p = 0,008 I ² : 0%	RR = 0,55 [0,36; 0,84] p = 0,006 I ² : 0 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwer wiegende / schwere Nebenwirkungen : KI _s < 0,9 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gesamtrate Pat. mit mind. einem SUE	RR = 0,68 [0,36; 1,28] p = 0,23	RR = 0,69 [0,38; 1,24] p = 0,21	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt

	I ² : 0 %	I ² : 0 %	
Abbruch, dauerhaft, wegen UE	RR = 0,60 [0,22; 1,64] p = 0,32 I ² : 41 %	RR = 0,86 [0,25; 2,95] p = 0,81 I ² : 54 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch, temporär, wegen UE	RR = 0,57 [0,25; 1,29] p = 0,18 I ² : 0 %	Keine Daten aus der Studie C204 verfügbar	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Gesamtrate Pat. mit Störungen im Nervensystem SOC (<i>nervous system disorder SOC</i>)	RR = 0,66 [0,55; 0,84] p = 0,0003 I ² : 0%	RR = 0,71 [0,58; 0,86] p = 0,0006 I ² : 0% Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _s < 0,9 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gesamtrate Pat. neuropsychiatrischer Störung (<i>neuropsychiatric event</i>)	RR = 0,68 [0,55; 0,84] p = 0,0003 I ² : 0 %	RR = 0,67 [0,57; 0,8] p < 0,00001, I ² : 0% Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _s < 0,9 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gesamtrate Pat. mit	RR = 0,58 [0,47; 0,73]	RR = 0,58 [0,46; 0,72]	Endpunktkategorie: nicht

	Störungen des Nervensystems (<i>nervous system disorder</i>)	p < 0,0001 I ² : 0 %	p < 0,0001 I ² : 0 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _s < 0,9 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
	Gesamtrate Pat. mit psych. Störungen (<i>psychiatric disorder</i>)	RR = 0,79 [0,56; 1,11] p = 0,17 I ² : 30 %	RR = 0,79 [0,60; 1,04] p = 0,09 I ² : 0 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
	Gesamtrate Pat. mit Schwindelgefühl	RR = 0,40 [0,28; 0,57] p < 0,0001 I ² : 0 %	RR = 0,39 [0,27; 0,56] p < 0,0001 I ² : 0 %	Endpunkt-kategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _s < 0,8 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
	Gesamtrate Pat. Schlafstörungen	RR = 0,42 [0,14; 1,22] p = 0,11 I ² : 0 %	RR = 0,42 [0,15; 1,17] p = 0,1 I ² : 0 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
	Gesamtrate Pat. Depression	RR = 1,65 [0,75; 3,67] p = 0,22	RR = 1,52 [0,72; 3,22] p = 0,28	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt

		I ² : 0 %	I ² : 0 %	
	Gesamtrate Pat. Haut- ereignis (<i>skin event</i>)	RR = 0,61 [0,34; 1,08] p = 0,09 I ² : 41 %	RR = 0,67 [0,45; 0,98] p = 0,04 I ² : 0 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
	Gesamtrate Pat. mit Haut- ausschlag (<i>rash</i>)	RR = 0,31 [0,12; 0,82] p = 0,02 I ² : 55 %	RR = 0,36 [0,18; 0,73] p = 0,005 I ² : 23 % Wahrschein- lichkeit: Beleg	Endpunkt- kategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _s < 0,8 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

<p>Seite 9 Zeile 30</p>	<p>Anmerkung: Stellungnahme fehlende Subgruppenanalysen inklusive Geschlecht</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier keine Subgruppenanalysen zur Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren vorgelegt. Entsprechend der Angaben in Abschnitt 4.2.5.4 "Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren" der Anlage II ("Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V") zum 5. Kapitel Verfo sollen die im Dossier vorgelegten Studienergebnisse durch den pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich potenzieller Effektmodifikationen untersucht werden. Es sollten, soweit sinnvoll, die Faktoren "Geschlecht", "Alter" und "Krankheitsschwere bzw. -stadium" bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden. 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.</p>
<p>Seite</p>	<p>Das IQWiG kritisiert in seiner Nutzenbewertung (5), dass keine Subgruppenanalysen vorgelegt worden seien und lehnt maßgeblich aufgrund der daraus resultierenden „inhaltlichen Unvollständigkeit“ einen Zusatznutzen für Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil ab.</p> <p>In den beiden zur Zulassung und Bewertung herangezogenen Phase-3-Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) wurde a priori nach Viruslast (ECHO – Sockeltherapie mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vorgegeben) bzw. nach Viruslast und Sockeltherapie (THRIVE) stratifiziert. Die Eviplera®-Zulassungspopulation (Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) besteht aus einer Subgruppe der beiden Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) - die Zulassungspopulation stellt somit per se eine Subgruppe dar. Im Dossier wurden diese Subgruppen nicht explizit als Subgruppen ausgewiesen, sondern im Rahmen der Ergebnisdarstellung für die Zulassungspopulation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie direkt bei den Ergebnissen aus RCTs umfassend dargestellt.</p> <p>Das Merkmal „Viruslast“, das in der Zulassungspopulation (Zulassungsbeschränkung auf antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) Berücksichtigung findet, wird zudem vom IQWiG in der Dossierbewertung A12-02 als Parameter für die Auswertung einer Subgruppe nach dem Merkmal „Krankheitsschwere“ verstanden: (6)</p>	

Abacavir/Lamivudin; Zidovudin/Lamivudin) durchgeführt. Die Auswertung der Zulassungspopulation stellt per se eine Subgruppenanalyse auf Basis der Studienpopulation hinsichtlich des Merkmals Ausgangsviruslast dar, sodass die primäre Analyse selbst als Abbildung der Krankheitsschwere akzeptiert werden kann. Die genannten Grenzwerte für das Alter wurden

Die Gruppe mit einer Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA Kopien/ml zu Studienbeginn (Parameter für die Krankheitsschwere) war als Ergebnis des Zulassungsverfahrens bei der EMA vorgegeben und wurde wie beschrieben für die Zulassungspopulation mit der zweckmäßigen Sockel-Vergleichstherapie im Eviplera-Dossier berücksichtigt. Da die CD4-Zellzahl lediglich einen weiteren Indikator für die Krankheitsschwere darstellt, wurden hierzu keine weiteren Subgruppenanalysen angefertigt und berichtet.

Zur Prüfung auf formale Vollständigkeit: Der Prüfvermerk des G-BA zur formalen Vollständigkeit des Dossiers vom 30.12.2011 enthält zum Kapitel 4.2.5.5 keine Anmerkungen. Im entsprechenden Kapitel war durch Gilead angegeben worden: „Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.“

Die fehlende Begründung für das gewählte Vorgehen in Bezug auf weitere Subgruppenauswertungen wird nun mit der Stellungnahme vorgelegt.

In der Anlage II zur Verfahrensordnung (Modul 4, Kapitel 4.2.5.5) wird gefordert, dass „a priori“ definierte Subgruppen-Analysen dargestellt werden. In den eingeschlossenen Studien waren a priori keine Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation vorgesehen, weil diese Population sich erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens ergeben hat.

Auf der Ebene der vollständigen Studienpopulationen waren in den Clinical Study Reports der Studien C209 und C215 die

Ergebnisraten zu einzelnen Subgruppen-Merkmalen ohne Interaktionsanalysen oder Signifikanztestung dargestellt, wie in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4: Vorgesehene Darstellung der Ereignisraten in Subgruppen pro Studie

Studie	Endpunkt und Subgruppen-Merkmal
C209 (ECHO)	<ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen: Viruslast zu Studienbeginn, geographische Region, Rasse, Geschlecht, Alter • Zeit bis zum virologischen Versagen: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum viralen Ansprechen nach Viruslast zu Studienbeginn • CD4-Zahlen (mittlere Änderung nach Studienbeginn): Viruslast bei Studienbeginn
C215 (THRIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen: Viruslast zu Studienbeginn, Sockeltherapie, CD4-Zellzahl zu Studienbeginn, geographische Region, Rasse, Geschlecht, Alter • Zeit bis zum virologischen Versagen: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum viralen Ansprechen nach Viruslast zu Studienbeginn • CD4-Zahlen (mittlere Änderung nach Studienbeginn): Viruslast zu Studienbeginn, Sockeltherapie.

Für keines der aufgeführten Subgruppen-Merkmale wurden in den Einzelstudien Belege für Unterschiede identifiziert (Signifikanzniveau 0,05). ((1), Seite 140)

Um eine unterstützende Einschätzung für die berichteten Subgruppen zu erhalten, wurden die Daten auf Studienebene (gesamte Studienpopulation, unabhängig von Viruslast und Sockeltherapie) mittels Meta-Analysen gepoolt. Folgende Faktoren wurden in einer Meta-Analyse erfasst: Geschlecht, Ausgangsviruslast zu Studienbeginn für virologisches Ansprechen/TLOVR und CD4-Zellzahl zu Studienbeginn. Bei der Bewertung mittels allgemein gültiger statistischer Signifikanz-Niveaus (< 0.05), wie von uns durchgeführt, fanden sich auch weiterhin keine Belege für Unterschiede zwischen einzelnen Subgruppenkategorien. (siehe Abbildung 1 bis 4) Legt man hingegen die Interpretation des IQWiG für die Bewertung der Ergebnisse aus Interaktions- und Heterogenitätstests aus den Allgemeinen Methoden 4.0 zugrunde, so finden sich für die Merkmale Viruslast und CD4-Zellzahl zu Studienbeginn Hinweise auf Subgruppen-Unterschiede (Signifikanzniveau $< 0,2$). (6), (1), Seite 138)

Subgruppen auf Basis der Studienpopulation (Geschlecht, CD4-Zellen, Sockeltherapie, Ausgangsviruslast)

Hinsichtlich der konkret bemängelten fehlenden Subgruppe „Geschlecht“ war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers weder aufgrund der Verfahrensordnung noch aufgrund der Auswertungen in den bis zu diesem Zeitpunkt (15.4.2012) abgegebenen Dossiers (Ticagrelor, Veröffentlichung: 4.10.2011) ersichtlich, dass eine Subgruppen-Analyse für das Merkmal „Geschlecht“ *zwingend* vorgeschrieben ist. (7;8) Vielmehr legt die Formulierung der Verfahrensordnung eher nahe, dass Subgruppenanalysen zum Merkmal Geschlecht (oder Alter bzw.

Krankheitsschwere bzw. –stadium) nur vorzulegen sind, wenn entweder Hinweise auf eine Effektmodifikation vorliegen oder entsprechende Subgruppenanalysen a priori geplant waren.

Für die Gesamtstudienpopulationen war in den Studienberichten der eingeschlossenen Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) die beschreibende Darstellung der Ereignishäufigkeiten für das virologische Ansprechen für verschiedene Subgruppen vorgesehen, darunter auch für das Geschlecht; nicht jedoch eine statistische Analyse im Sinne einer Interaktionsanalyse oder Signifikanztestung. Für die Zulassungspopulation (Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) waren in diesen Studienprotokollen weder zum Faktor Geschlecht, noch zu Alter oder Krankheitsschwere bzw. –stadium Subgruppenanalysen vorgesehen.

Inwieweit sich ein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch den Faktor „Geschlecht“ als subgruppenbildendes Merkmal ergibt, wurde auf der Basis der Daten für ECHO und THRIVE auf Studienebene mittels einer Meta-Analyse analysiert (siehe Abbildung 1). Da diese Daten keine Hinweise auf eine zu erwartende Interaktion mit dem Geschlecht ergaben ($p=0,53$), wurden keine weiteren Analysen für dieses Merkmal durchgeführt. Die Daten aus dem parallel eingereichten Dossier zu Rilpivirin, in dem ein Unterschied zwischen Männern und Frauen für die Zielpopulation festgestellt wurde, waren zu dem Zeitpunkt noch nicht öffentlich, also nicht bekannt. Hierbei ist zusätzlich anzumerken, dass die im Rilpivirin-Dossier dargestellte Teil-Population (Zulassungspopulation unter Einschluss aller drei Sockeltherapien) über die selektierte Zulassungspopulation des Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Dossiers (Zulassungspopulation nur unter Einschluss der Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) hinausgeht.

Im Folgenden werden die Interaktions-Daten dargestellt, die der

	<p>Entscheidungsfindung zur Durchführung weiterer Subgruppenanalysen aus den Studien C 209 und C 215 im ursprünglich eingereichten Dossier, datiert Januar 2012, gedient haben:</p>	
--	---	--

Study or Subgroup	Rilpivirin		Efavirenz		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Männlich							
C209 (ECHO)	225	268	233	275	38.8%	0.99	[0.92, 1.07]
C215 (THRIVE)	213	250	192	244	31.6%	1.08	[1.00, 1.18]
Subtotal (95% CI)	518	518	519	519	70.3%	1.03	[0.95, 1.13]
Total events	438		425				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.49, df = 1 (P = 0.11); I ² = 60%							
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)							
1.1.2 Weiblich							
C209 (ECHO)	62	78	52	69	8.6%	1.05	[0.88, 1.26]
C215 (THRIVE)	78	90	84	94	21.1%	0.97	[0.87, 1.08]
Subtotal (95% CI)	168	168	163	163	29.7%	0.99	[0.91, 1.09]
Total events	140		136				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.70, df = 1 (P = 0.40); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)							
Total (95% CI)	686	686	682	682	100.0%	1.02	[0.97, 1.08]
Total events	578		561				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 3.65, df = 3 (P = 0.30); I ² = 18%							
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)							
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.40, df = 1 (P = 0.53), I ² = 0%							

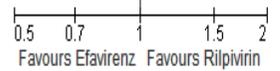


Abbildung 1: Subgruppen-Auswertung auf Studienebene (Full Data-Set; alle eingeschlossenen Patienten, keine Beschränkung hinsichtlich Viruslast oder Sockeltherapie) für die Anzahl Patienten mit virologischem Ansprechen: Geschlecht

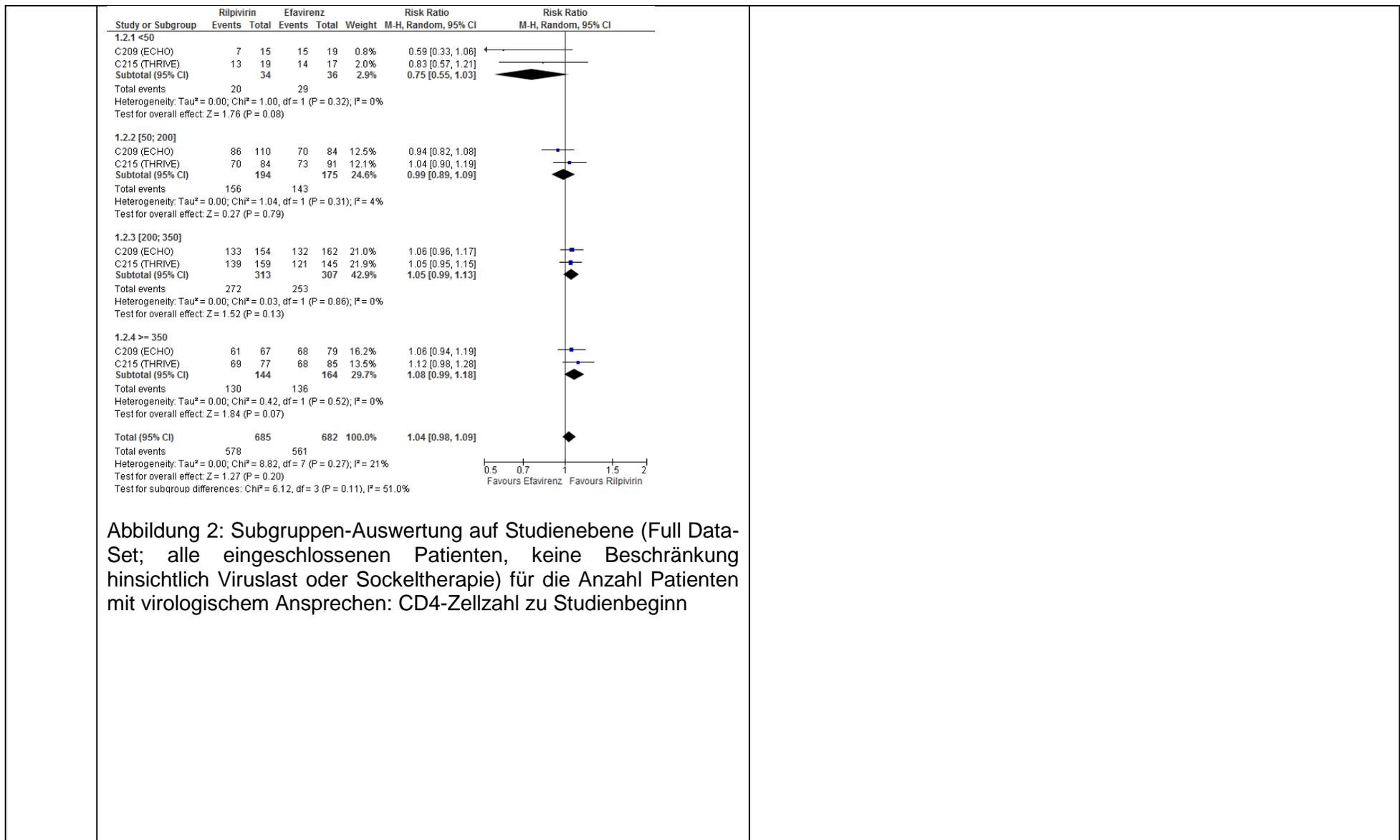


Abbildung 2: Subgruppen-Auswertung auf Studienebene (Full Data-Set; alle eingeschlossenen Patienten, keine Beschränkung hinsichtlich Viruslast oder Sockeltherapie) für die Anzahl Patienten mit virologischem Ansprechen: CD4-Zellzahl zu Studienbeginn

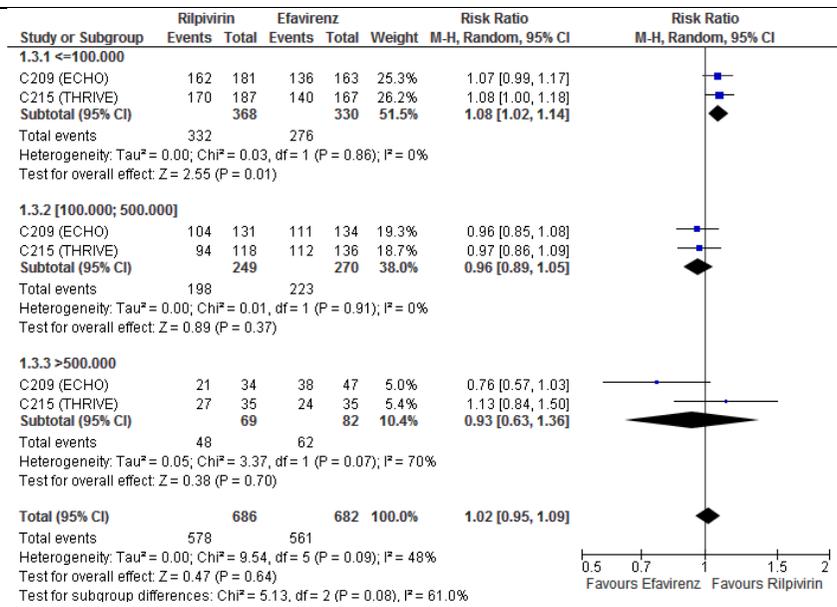


Abbildung 3: Subgruppen-Auswertung auf Studienebene (Full Data-Set; alle eingeschlossenen Patienten, keine Beschränkung hinsichtlich Viruslast oder Sockeltherapie) für die Anzahl Patienten mit virologischem Ansprechen/TLOVR: Viruslast zu Studienbeginn

Da sich aus den beschriebenen Analysen der Daten auf Studienebene neben der Ausgangsviruslast, die über die Zulassung abgedeckt wurde, entsprechend keine Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, und auch sonst keine Hinweise auf solche Modifikatoren vorlagen (das Rilpivirin-Dossier war zu diesem Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht, die dazu verwendeten Daten lagen uns nicht vor), wurden keine weiteren Subgruppen für die Subgruppe der Zulassungspopulation erstellt und berichtet. (9)

Ergebnisse der nachträglich durchgeführten Subgruppen-Analysen (auf Basis der Zulassungspopulation)

Im Rahmen der Stellungnahme werden aufgrund der substantiellen Kritik des IQWiG an den fehlenden weiteren Subgruppen-Auswertungen umfangreiche Subgruppen-Auswertungen nachgeliefert, die Gilead zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers (13. Januar 2012) noch nicht vorlagen. Diese ergaben jedoch keine Belege für eine Effektmodifikation durch Alter und Geschlecht in der Eviplera®-Zulassungspopulation (Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml). (Details zu den Auswertungen siehe (10))

Daten zur Charakterisierung der Subgruppen pro Studie zu Studienbeginn wurden ebenfalls erhoben. (Details siehe (2))

Die Studien waren auch nach verschiedenen Kriterien stratifiziert:

- C209 : Viruslast zu Studienbeginn (≤ 100 000; > 100 000 bis ≤ 500 000 und > 500 000 Kopien/mL)
- C215: Viruslast zu Studienbeginn (≤ 100 000; > 100 000 bis ≤ 500 000 und > 500 000 Kopien/ml) und Sockeltherapie (Abacavir/Lamivudin, Azidothymidin/Lamivudin, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)
- C204: Region (Region 1: Asien, Süd Afrika, Uganda, Region 2: Europa, USA, Russland, and Region 3: Latein Amerika) und die Sockeltherapie mit dem gewählten NRTI (Azidothymidin/Lamivudin oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil).

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der nachträglich durchgeführten Subgruppenanalyse von Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil dargestellt:

Die neu durchgeführten Subgruppenanalysen für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil auf der Basis der Zulassungspopulation (Patienten mit Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) für alle Endpunkte ergab keinen Beleg für eine signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und den Merkmalen Alter bzw. Geschlecht. Dies bestätigt die Ergebnisse der Analysen auf der Ebene der Studienpopulation, in der ebenfalls kein Effekt bzgl. des Geschlechts gesehen wurde.

Die Subgruppenbildung nach dem Merkmal Alter (Alter < 55 Jahre; Alter ≥ 55 Jahre) führte zu stark unterschiedlich verteilten Fallzahlen (532 Patienten < 55 Jahre, 18 Patienten ≥ 55 Jahre). In einer von drei Studien kamen keine über 55-jährigen vor (C 204) und in einer Studie (C215 kamen nur 2 über 55-jährige Patienten vor, die sich jedoch beide in der Rilpivirin-Gruppe befanden. In der Studie C215 (THRIVE) waren zudem für 19 Patienten keine Daten zum Alter verfügbar (*missing values*). Aufgrund dieser Datenlage war es rein mathematisch nicht möglich, Effektschätzer für die Studien C215 und C204 zu berechnen und es konnten keine verlässlichen Ergebnisse aus der Interaktion des Merkmals „Alter“ abgeleitet werden.

Die nachfolgende Tabelle berichtet daher nur die Interaktionswerte für die Subgruppenauswertung nach dem Geschlecht.

Tabelle 5: Interaktionstest (p-Werte) auf Endpunktebene in Abhängigkeit von dem Effektmodifikator Geschlecht

	<p>p-Wert für Interaktion</p> <p>Geschlecht (Männer vs.</p>
--	---

	Frauen)	
Endpunkt		
Effektivität		
Virologisches Ansprechen / Ansprechen	0,18	
Virologisches Versagen / Failure	0,64	
Lebensqualität		
Lebensqualität SF36, PCS Veränderung gegenüber Baseline	0,76	
Lebensqualität SF36, MCS Veränderung gegenüber Baseline	0,96	
Lebensqualität SF 6D Veränderung gegenüber Baseline	0,46	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (<i>adverse events</i>)	0,75	
Gesamtrate Pat. mit mind. einem UE Grad 3 oder 4 (<i>adverse event grade 3 or 4</i>)	0,48	
Schwere unerwünschte Ereignisse (<i>serious adverse events</i>)	0,39	

Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (<i>study discontinuation due to adverse event</i>)	0,75	
Störungen im Nervensystem (<i>nervous system disorder, system organ classification</i>)	0,54	
Neuropsychiatrische Ereignisse (<i>neuropsychiatric event, preferred term</i>)	0,54	
Störungen im Nervensystem (<i>nervous system disorder, preferred term</i>)	0,42	
Psychiatrisches Ereignis (<i>psychiatric disorder, preferred term</i>)	0,83	
Hautereignisse (<i>skin event, preferred</i>)	0,53	
Patienten mit Dermatitis/Ekzem	0,41	
Hautausschlag (<i>rash</i>)	0,57	

Ergebnis: Vergleich der Subgruppenanalysen von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Rilpivirin (C209 + C215 + C204)

Die Ergebnisse der Subgruppen-Analysen (Eviplera[®]) wurden mit den Ergebnissen der Subgruppenauswertung der Nutzenbewertung (IQWiG) des Rilpivirin-Dossiers (Edurant[®]) verglichen (der direkte Vergleich mit dem Rilpivirin-Dossier war nicht möglich, da ursprünglich nur Odds Ratios statt Relative Risiken, wie in der Nutzenbewertung, berechnet wurden). Für beide Subgruppenauswertungen lagen Analysen vor, die auf der gleichen Vorgehensweise beruhen: einem Modell mit zufälligen Effekten und Interaktionstests mittels einer Q-Statistik. Vorab lässt sich festhalten, dass die dem Rilpivirin-Dossier und dem Eviplera[®]-Dossier zugrunde liegenden Zulassungs- und damit Bewertungspopulationen unterschiedlich waren: Während die Rilpivirin-Zulassungspopulation Patienten mit Rilpivirin in Kombination mit einer variablen Sockeltherapie mit einer Ausgangsviruslast HIV-1-RNA $\leq 100\,000$ Kopien/ml einschließt, umfasst die Eviplera[®]-Zulassungspopulation lediglich eine Subgruppe der Rilpivirin-Zulassungspopulation, nämlich die Patientenpopulation, die Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erhalten hatte.

Die Subgruppenanalyse des Rilpivirin-Dossiers ergab beim virologischem Ansprechen einen Beleg (p-Wert=0,048) für unterschiedliche Effekte bei Männern und Frauen. Im direkten Vergleich dazu liefert die hier vorliegende Subgruppenauswertung von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera[®]-Dossier)

Für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen wird in der Subgruppenanalyse ein geschlechtsspezifischer Unterschied angedeutet (IQWiG-Addendum, Interaktionstest p = 0,104).

Vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie erscheint ein geschlechtsspezifischer Unterschied

	<p>mit einem p-Wert von 0,18 lediglich einen schwachen Hinweis auf eine Interaktion. Hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit geht aus der Meta-Analyse auf Ebene der Zulassungspopulation (Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) außerdem hervor, dass bei Männern, die mit Ralpivirin behandelt wurden, ein größerer Anteil ein virologisches Ansprechen zeigte, als bei Frauen, die Efavirenz erhielten. Das Ergebnis war für die Subgruppe der Männer statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität vor. Bei der Subgruppe der Frauen sind keine statistisch signifikanten Effektschätzer zu beobachten.</p>	<p>virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet. Deshalb wird die Bewertung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen" nicht nach Geschlechtern getrennt vorgenommen.</p>
<p>Seite 22, Zeile 22 Seite 20, Zeile 6</p>	<p>Anmerkung: Auflistung von Studien des pharmazeutischen Unternehmers in Tabelle 4.2 des Dossiers Das IQWiG merkt an, dass von Gilead in Modul 4, Tabelle 4-2 auch RCT aufgeführt wurden, die nicht mit der zu bewertenden Wirkstoffkombination durchgeführt wurden (z.B. FTC-301A, GS-MC-164-0111 oder R278474-C201). Im Anhang II zum Kapitel 5 der Verfahrensordnung für Modul 4</p>	

heißt es in der Vorlage für Kapitel 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers *„Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden.“*

Bei Zulassungseinreichungen für Kombinationen von Arzneimitteln mit mehreren Wirkstoffen ist es üblich und wird auch von der EMA erwartet, dass zusätzlich zu den Studien für das betreffende Arzneimittel zumindest die Phase-3-Studien aus den vorangegangenen Zulassungsverfahren mit den Einzelwirkstoffen eingereicht werden. Modul 5.3.5 des Eviplera[®]-Zulassungsdossiers umfasst insgesamt 16 Studien, von denen jedoch nur drei mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eviplera[®] (Wirkstoffkombination: Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) durchgeführt wurden.

Zu einigen Studien existieren aufgrund der verschiedenen prädefinierten Auswertungszeitpunkte zudem mehrere Studienberichte.

Aufgrund des Datenumfangs der Studienberichte hatte Gilead im G-BA-Beratungsverfahren vom 22. November 2011 angefragt, welche Studienberichte hier relevant sind. Aufgrund der Antwort hatte sich Gilead für eine eher umfassende Auflistung entschieden.

Modul 4, Kapitel 4.3.1.1.1, Tabelle 4-2 gibt darüber hinaus klare Auskünfte dazu, mit welchem Wirkstoff die jeweiligen Studien aus Modul 5.3.5 des Zulassungsdossiers durchgeführt wurden. Alle Studien, die entweder nur den jeweiligen Einzelwirkstoff oder die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil enthielten, wurden mit entsprechender Begründung von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Vorgeschlagene Änderung:

Gilead schlägt daher die folgende Präzisierung Anlage II zum Kapitel 5 Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1., 2. Absatz der Verfahrensordnung vor:

	<p><i>Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden, jedoch nur Studien die mit dem Wirkstoff/der Wirkstoffkombination des zu bewertenden Arzneimittels durchgeführt wurden. Studien mit gesunden Freiwilligen sind hiervon nicht umfasst.</i></p>	<p>Relevant für die Bewertung des Zusatznutzens sind Studien im bewerteten Anwendungsgebiet (siehe Dossievorlage Modul 4 Nr. 4.3.2.1.). Studien mit gesunden Freiwilligen erfolgen in der Regel nicht im bewerteten Anwendungsgebiet.</p>
<p>Seite 24, Zeile 24</p>	<p>Anmerkung: GBA Stellungnahme STR - Einzeltablettenregime:</p> <p>Das IQWiG kritisiert in der Nutzenbewertung für Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil A12-02, dass die vom pU vorgelegten Analysen für das <i>Single-Tablet-Regimen</i> (STR, Kombinationstherapie als Einzeltablette Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) prinzipiell nicht „zur Beantwortung dieser Fragestellung geeignet sind, da lediglich der Effekt eines Behandlungsschemas „1mal täglich“ im Vergleich zu einem Behandlungsschema „2mal täglich“ bei jeweiliger Mehrtablettengabe untersucht wurde.“ Weiterhin wird die Dokumentation der Literatursuche zum Thema STR und die fehlende Einschränkung auf das zu bewertende Arzneimittel sowie die Zulassungspopulation (antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit einer Viruslast von 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) bemängelt</p> <p>Durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen zu einer behandelbaren, chronischen Erkrankung mit fast normaler Lebenserwartung gewandelt. Neben der Wirksamkeit der antiretroviralen Substanzen ist eine lebenslange, zuverlässige Adhärenz unabdingbar für den therapeutischen Erfolg. Unzureichende Adhärenz führt zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen, vermehrtem Risiko für Resistenzentwicklung und schließlich klinischer Progression zu Aids oder Tod. (11-14) Resistenzmutationen führen zu einer Einschränkung</p>	<p>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 allmaßgebliche 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.</p>

therapeutischer Optionen und erhöhen zudem Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko für Non-Adhärenz steigert. (15)

Eine lebenslange, dauerhaft hohe Adhärenz zur antiretroviralen Therapie stellt auch heute noch eine Herausforderung dar - diese wird durch verschiedene substanzabhängige Faktoren wie Kurz-/Langzeittoxizität und Einnahmemodalitäten sowie substanzunabhängige Faktoren wie Dosierungsfrequenz und Tablettenzahl beeinflusst. (16) Eine Adhärenz von > 95 % ist mit einer optimalen viralen Suppression assoziiert, eine geringere Adhärenz führt nicht nur zu suboptimalem therapeutischen Ansprechen und Resistenzentwicklung, sondern erhöht das Risiko für Krankheitsprogression, Morbidität und Mortalität. (17;18) Der erforderliche Adhärenzgrad zur erfolgreichen Behandlung der HIV-Infektion ist deutlich höher als bei anderen chronischen Erkrankungen. Zu den in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenen Strategien zur Adhärenzförderung gehören neben der Verbesserung der Verträglichkeit auch die Verringerung von Dosierungsfrequenz und Tablettenzahl – dies auch unabhängig von den eingesetzten Substanzen. (19;20)

Eine Einschränkung der Ergebnisdarstellung auf die hier betrachtete Intervention mit der fixen Kombination aus Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil in einer einmal täglich einzunehmenden Tablette sowie auf die Zulassungspopulation (antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit einer Viruslast vor \leq 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) war nicht möglich, da keine abgeschlossene oder laufende Studie dazu ausgelegt ist, konkret den Zusatznutzen des STR Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil vs. Nicht-STR Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zu untersuchen.

Aufgrund der Tatsache, dass eine STR-Formulierung als solche auch substanzunabhängige Vorteile hinsichtlich Dosierungsfrequenz und Tablettenzahl bietet, die auf jedes STR und damit auch auf Eviplera[®] zutreffen, kann der mögliche Nutzen

einer einmal täglichen Tablettengabe aus anderen Untersuchungen bzgl. STR auf diese Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Patientengruppe übertragen werden.

Zudem unterscheidet sich Eviplera[®] durch die Formulierung als Eintablettenregime maßgeblich von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Auch die EMA als zuständige europäische Zulassungsbehörde nimmt im EPAR für Eviplera[®] (22. September 2011) zur STR-Fomulierung Stellung: *„Improved tolerability, safety and simple dosing regimens are important drivers of good adherence and hence lessen risk of development of drug resistance and should, therefore, be considered as major elements in the development of new potent ARV compounds, especially for the ARV treatment-naive population.“*

Und weiter: *“Rilpivirine has been coformulated with the standard-of-care NRTI backbone FTC/TDF into an FDC tablet to be administered once daily with a meal. This FDC represents a significant benefit to HIV-1 infected patients due to simplified dosing.“*

In der Nutzen-Risiko-Analyse wird dann noch einmal zusammengefasst, dass *„the potential extra benefit“* im Vergleich zu Efavirenz + Sockeltherapie neben der besseren Verträglichkeit auch auf der *„patient convenience having one tablet once daily as ARV regimen“* beruht.

Generell wurden zur Übertragung der Ergebnisse aus anderen Untersuchungen auf die fixe Kombination aus Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil folgenden Annahmen getroffen:

- Zur grundsätzlichen Übertragbarkeit von Daten zu den Einzelsubstanzen auf die Fixkombination formuliert das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: *„Diese Studien [Anm.: ECHO, THRIVE] wurden für die vorliegende*

Fragestellung als relevant angesehen, da die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entsprach.“

- Der Nutzen eines STR ist mit der Einnahme mehrerer Tabletten zu einem Zeitpunkt mindestens vergleichbar, aber keinesfalls geringer.
- Aussagen zur Bedeutung der Therapieadhärenz treffen auf alle antiretrovirale Substanzen und Regime zu und sind somit auch auf die fixe Kombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil übertragbar.
- Die Vorteile einer STR-Formulierung hinsichtlich Tablettenzahl und Dosierungsfrequenz sind unabhängig von den enthaltenen Substanzen.
- Aussagen zur Therapieadhärenz, die in Studien zur Adhärenz bei HIV-1-infizierten Patienten getroffen wurden, treffen genauso für HIV-1-infizierte Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu.

Da Recherchen zum Nutzen einer STR-Formulierung ergaben, dass die hierzu vorliegenden Untersuchungen sehr unterschiedliche Designs und Endpunkte aufweisen, wurde eine Auswertung auf Basis einer strukturierten Suche durchgeführt.

Die Ergebnisse der identifizierten Untersuchungen wurden als Gesamtbild der Evidenz zum Zusammenhang zwischen Darreichungsform und Adhärenz berichtet. Aspekte zu diesem Thema wurden sowohl im Modul 3 (Kapitel 3.2.2, Seite 61-65; Kapitel 3.2.4, Seite 71-74) wie auch im Modul 4 (Kapitel 4.3.2.3.3, Seite 101-104) dargestellt. Es zeigen sich folgende Zusammenhänge:

1. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Adhärenz, Viruslast und Krankheitsprogression

Klinische Studien belegen signifikante Zusammenhänge zwischen Adhärenz und Plasmavirämie, und konsekutiv Resistenzentwicklung und Krankheitsprogression: Unzureichende Adhärenz führt zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen, vermehrtem

Risiko für Resistenzentwicklung und schließlich klinischer Progression zu Aids oder Tod (11;12;17;21).

Katzenstein et al. (1996) untersuchten 391 Patienten, die eine CD4-Zellzahl zwischen 200 – 500 Zellen/Mikroliter aufwiesen. Vier Vergleichsarme mit je zwei Monosubstanzen (Zidovudin und Didanosin) und zwei Zweierkombinationen wurden während 8 Wochen beobachtet. Die mittlere Verminderung (\pm SE) der HIV-RNA-Konzentration nach 8 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn (ausgedrückt als Anzahl der Kopien log mit der Basis 10 pro ml) betrug $0,26 \pm 0,06$ für Patienten unter alleiniger Zidovudin-Behandlung, $0,65 \pm 0,07$ unter alleiniger Didanosin-Behandlung, $0,93 \pm 0,10$ bei Behandlung mit Zidovudin plus Didanosin, und $0,89 \pm 0,06$ für Zidovudin plus Zalcitabin ($p < 0,001$ für alle paarweisen Vergleiche) mit Zidovudin allein. Neben der erheblich besseren Wirkung der Zweierkombinationen fanden Katzenstein et al. eine signifikante Assoziation zwischen dem Surrogatparameter HIV-RNA in Kopien/ml und dem Risiko AIDS zu entwickeln sowie der Mortalität. Eine Reduktion der Viruslast um das 10-fache vom Ausgangswert bis zur Woche 8 war mit einer signifikanten Abnahme der Hazard Ratio auf 0,35 für AIDS oder Tod assoziiert (d.h. eine 65 %ige Risikoreduktion für AIDS oder Tod). (22) Sowohl eine Verminderung der AIDS-Progression als auch der Mortalität sind unzweifelhaft patientenrelevante Endpunkte.

Eine Meta-Analyse von Hill et al. (1998) analysierte anhand von 15 klinischen Studien den Zusammenhang zwischen Veränderung der Viruslast und klinischen Ereignissen und stellte fest, dass die meisten antiretroviralen Therapien zu einer Reduzierung der Viruslast und der Krankheitsprogression führen. Die Autoren schlussfolgern entsprechend, dass eine Assoziation zwischen Viruslast und Krankheitsprogression besteht. (23) Mit ihrer Auswirkung auf die Krankheitsprogression und somit auf klinische Ereignisse, AIDS-assoziierte Erkrankungen oder Mortalität, kann die Viruslast als Surrogat-Parameter eindeutig

als patientenrelevanter Endpunkt charakterisiert werden.

Mehrere randomisierte Studien untersuchen die Auswirkungen von Therapieunterbrechungen (24-28), und obschon die eigentliche Zielsetzung der Studien die Untersuchung von Therapieunterbrechungen oder strukturierter Therapiepausen war, lassen sich auch allgemeine Rückschlüsse auf die klinischen Effekte einer nicht kontinuierlich eingenommenen Therapie ziehen: Alle Untersuchungen bestätigen einen Zusammenhang zwischen Therapieunterbrechungen und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Verschlechterungen, i.e. Viruslast-Anstieg, in Analogie zu den Auswirkungen suboptimaler Adhärenz.

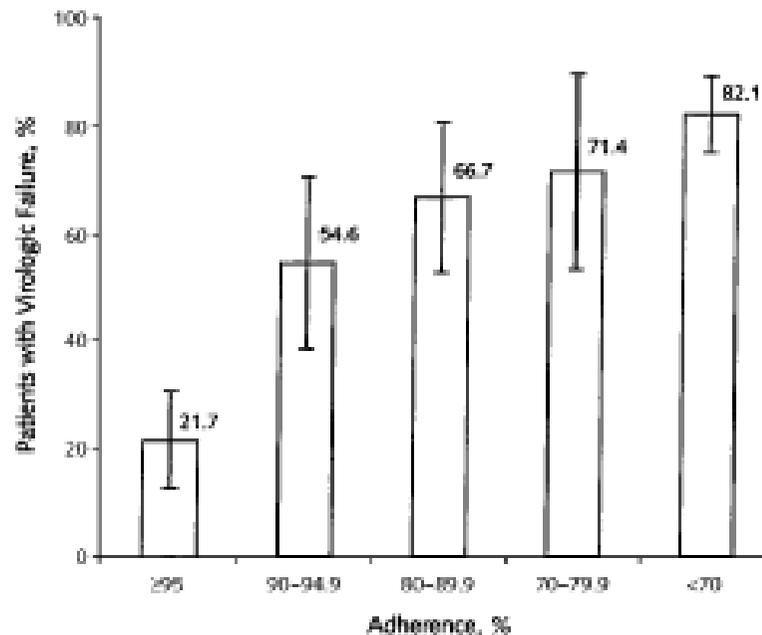


Abbildung 4: Zusammenhang Adhärenz und virologisches Versagen (17)

Table 3. Adjusted hazard ratio of progression to clinical AIDS and or death according to selected variables. (n= 168)

Variable	Hazard ratio (95% CI)	P value
Antiretroviral adherence level		
> 90%	1 (Ref)	
70–90%	0.52 (0.14–2.03)	>0.2
< 70%	5.71 (2.01–16.2)	0.001

Abbildung 5: Zusammenhang Adhärenz und Krankheitsprogression zu Aids und/oder Tod (12)

2. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Dosierungsfrequenz (einmal tägliche Einnahme versus zweimal tägliche Einnahme) und Adhärenz

Eine meta-analytische Zusammenfassung von sechs randomisiert-kontrollierten Studien (siehe Abbildung 6) zeigt eine signifikant verbesserte Adhärenz (+4,5 %; 95 %-KI: [1,5 %; 7,5 %]; p = 0,003) und damit einhergehend ein besseres virologisches Ansprechen (0,06; 95 %-KI: [0,01; 0,10]; p = 0,010, Abbildung nicht gezeigt) zu Gunsten der Einmalgabe im Vergleich zur Zweimalgabe. (29-36)

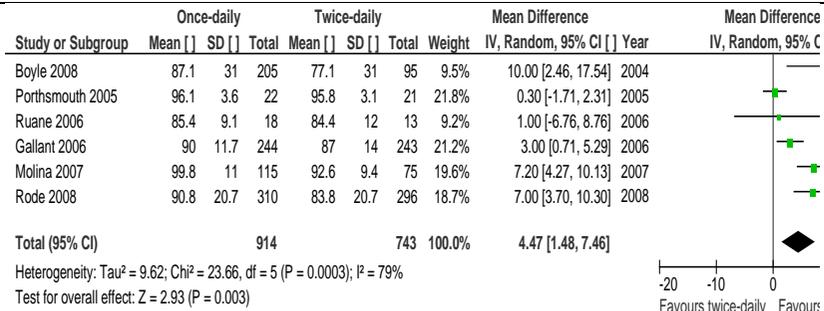


Abbildung 6: Metaanalyse: Zusammenhang zwischen Adhärenz (Anzahl der eingenommenen Dosierungen/Anzahl der verschriebenen Dosierungen x 100) und Therapieregime (Einmal-versus Zweimalgabe) aus RCT.

3. *Es besteht ein Zusammenhang zwischen STR (einmal tägliche Einnahme einer Tablette) und Adhärenz und Plasmavirämie sowie STR und Hospitalisierung:*

Die Angaben zum STR wurden sowohl im Modul 4 wie auch im Modul 3 berichtet, in der Nutzenbewertung wurden ausschließlich Angaben aus Modul 4 berücksichtigt.

Verschiedene klinische Studien belegen, dass die Anwendung des STR im Vergleich zur Gabe mehrerer Tabletten täglich zu einer Verbesserung der Adhärenz mit nachfolgender Verbesserung der klinischen Ergebnisse führt (15;37-40):

So konnte in einer retrospektiven Auswertung von Studiendaten zum Vergleich eines Eintablettensregimes (STR) mit verschiedenen Mehrtablettensregimes gezeigt werden, dass die Adhärenz in der Patientengruppe unter STR dauerhaft deutlich höher war (siehe Abbildung 7). (37)

Die gleiche retrospektive Analyse ergab ebenfalls einen Zusammenhang zwischen STR und dem viralen Ansprechen (< 50 Kopien/ml) (Abbildung 8). (37)

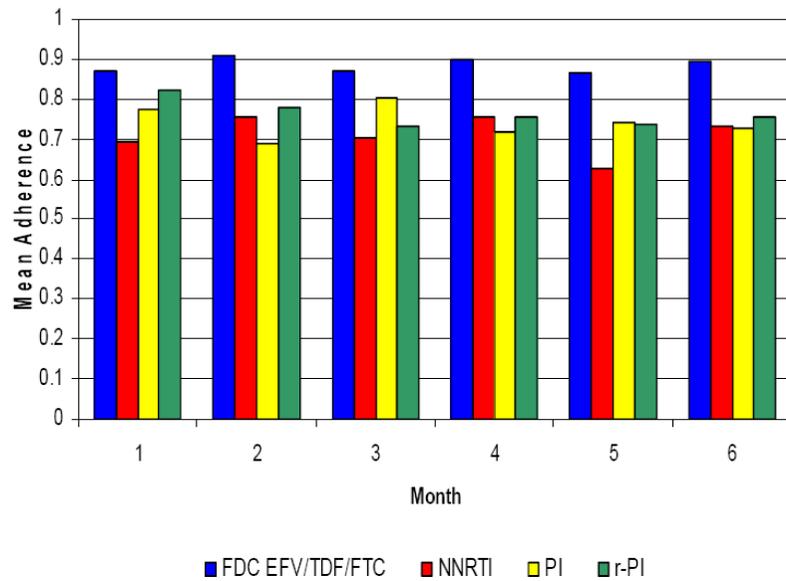


Abbildung 7 Durchschnittliche Adhärenz nach antiretroviralem Regime über die Zeit (37)

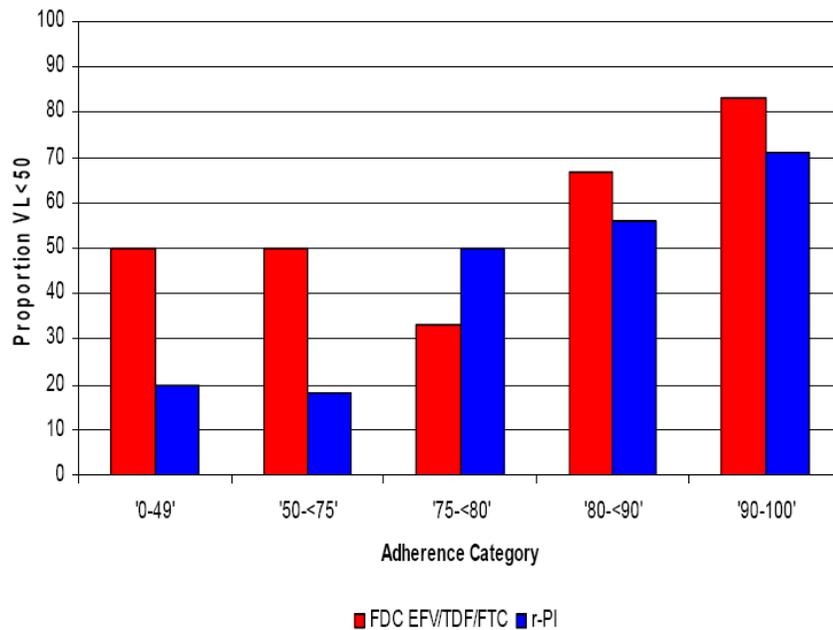


Abbildung 8: Anteil Patienten HIV-RNA < 50 Kopien/ml nach Adhärenz-Level (37)

Des Weiteren konnte unter STR im Vergleich zur Gabe von mehreren Tabletten täglich eine Verminderung des Risikos für eine Hospitalisierung beobachtet werden – dies sowohl bei vorbehandelten als auch bei nicht-vorbehandelten Patienten (Abbildung 9). (39;41)

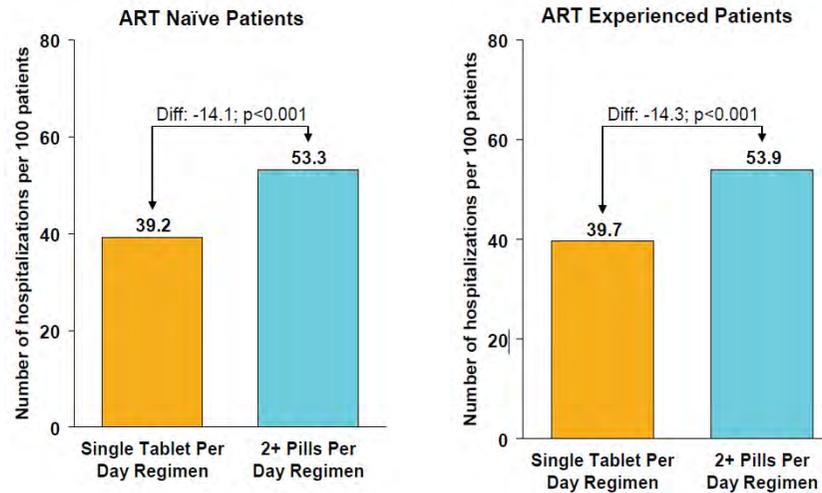


Abbildung 9: Reduktion der Hospitalisierungen unter STR im Vergleich zu Patienten mit mehrfach täglicher Tabletteneinnahme (2+) (41)

Der Bedeutung der Adhärenz und den in Studien gezeigten klinischen Vorteilen einnahmefreundlicher Therapieregime wird auch in nationalen und internationalen Leitlinien Rechnung getragen: Neben der entsprechenden Vorbereitung des Patienten wird der Einsatz von Fixkombinationen in der Initialtherapie generell bevorzugt empfohlen; in den Europäischen Leitlinien der European AIDS Clinical Society (EACS) wird zudem explizit davon abgeraten, Fixkombinationen zugunsten des Einsatzes von Generika aufzubrechen. Darüber hinaus gehört die Therapievereinfachung mittels Reduktion von Tablettenzahl und Dosisfrequenz zu den empfohlenen Strategien zur Verbesserung der Adhärenz. (19;20;42-44)

Die Annahme der Übertragbarkeit der Vorteile der STR-Formulierung auf die hier interessierende Zulassungspopulation und die dazu gezeigten Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass

	<p>die Anwendung von Eviplera® in Form eines STR im Vergleich zur Gabe mehrerer Tabletten ein- oder mehrmals täglich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die zusätzliche Verbesserung des klinischen Verlaufs der HIV-1-Infektion aufweist. Dies erfolgt über die Verbesserung der Adhärenz und entsprechend des virologischen Ansprechens einerseits sowie die verminderte Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung andererseits.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Gilead schlägt vor, auf Basis der gezeigten Daten und des patientenrelevanten Nutzens (Adhärenzoptimierung) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für das STR Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil abzuleiten.</p>					
<p>Seite 27, Zeile 2</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Künftige Behandlung bisher unbehandelter Patienten</p> <p>Laut des epidemiologischen Bulletins des Robert-Koch-Instituts (45) lebten Ende 2011 etwa 73.000 (66.000–80.000) Menschen in Deutschland mit HIV/Aids; bei ca. 14.000 (12.000–15.000) dieser Menschen war die HIV-Infektion zu diesem Zeitpunkt noch nicht diagnostiziert (siehe folgende Abbildung).</p> <table border="1" data-bbox="277 1070 1160 1359"> <tr> <td>Geschätzte Zahl der Menschen, die Ende 2011 mit HIV/AIDS leben</td> <td>~ 73.000 (66.000 – 80.000)</td> </tr> <tr> <td>Geschätzte Zahl von Personen mit noch nicht diagnostizierter HIV-Erkrankung</td> <td>~ 14.000 (12.000 – 15.000)</td> </tr> </table>	Geschätzte Zahl der Menschen, die Ende 2011 mit HIV/AIDS leben	~ 73.000 (66.000 – 80.000)	Geschätzte Zahl von Personen mit noch nicht diagnostizierter HIV-Erkrankung	~ 14.000 (12.000 – 15.000)	<p>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 vor ≤ 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.</p>
Geschätzte Zahl der Menschen, die Ende 2011 mit HIV/AIDS leben	~ 73.000 (66.000 – 80.000)					
Geschätzte Zahl von Personen mit noch nicht diagnostizierter HIV-Erkrankung	~ 14.000 (12.000 – 15.000)					

Abbildung 10: Auszug aus dem Epidemiologischen Bulletin Nr. 46 des RKI (45)

Von den 59.000 Menschen mit bekanntem HIV-Status befinden sich 52.000 Personen unter antiretroviraler Therapie (Abbildung 10), woraus sich eine Zahl von 7.000 Patienten (12 % der Patienten mit bekanntem Status) ergibt, deren HIV-Status zwar bekannt ist, die jedoch noch keine antiretrovirale Therapie erhalten.

**Geschätzte Zahl der HIV-Infizierten unter
antiretroviraler Therapie Ende 2011** ~ 52.000

Abbildung 11: Auszug aus dem Epidemiologischen Bulletin Nr. 46 des RKI (45)

Gilead hatte sich bei seinen Schätzungen der GKV-Patienten in der Zielpopulation an den Zahlen der Neudiagnosen orientiert, die dem RKI vorliegen (Abbildung 12):

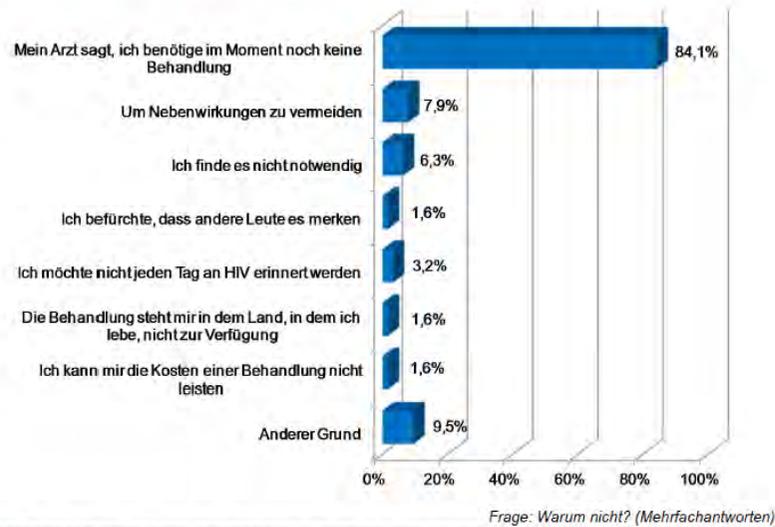
**Geschätzte Zahl der HIV-Neudiagnosen
in Deutschland im Jahr 2011** ~ 2.800
(2.500–3.100)

Abbildung 12: Auszug aus dem Epidemiologischen Bulletin Nr. 46 des RKI (45)

Das IQWiG wirft ein, dass diese Patienten prinzipiell ebenfalls eine Therapie erhalten könnten.

In einer internationalen Umfrage wurden HIV-positive Patienten nach den Gründen für den aktuellen Therapieverzicht befragt (Abbildung 13). (46)

Kombinationstherapie: Warum nicht?



Quelle: EMIS Studie - Österreichdaten, alle Befragten, die HIV positiv sind und keine HAART bekommen
n = 64.

OIF-Studie: EMIS-Studie – Daten aus Österreich

132

www.oif.ac.at



Abbildung 13: Auszug aus den EMIS-Daten des Berichts aus Österreich (46)

Danach ist mit 84 % der größte Anteil der diagnostizierten Patienten, die (noch) keine HAART erhalten, nach Einschätzung

ihres Arztes noch nicht behandlungsbedürftig. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinienempfehlungen zum Therapiebeginn wider.

Ziel der ART ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronischen Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu verhindern. (20) Primär richtet sich der Beginn einer antiretroviralen Therapie dabei nach dem immunologischen Status; demnach orientiert sich die individuelle Indikationsstellung vorrangig am Surrogat des immunologischen Status, und damit der absoluten CD4-Zellzahl. (20)

In Abhängigkeit von der aktuellen CD4-Zellzahl wird demzufolge nicht automatisch bei allen diagnostizierten Patienten direkt eine Behandlung empfohlen – ganz im Gegenteil wird diese teils nur mehr als „vertretbar“ (C) erachtet, oder sogar nicht empfohlen (D) (

Tabelle 6). (20)

Der aktuelle Grenzwert für den Therapiebeginn liegt bei 350 CD4-Zellen/mm³ – dies bedeutet, dass Patienten, die unterhalb dieses Wertes liegen, im Allgemeinen generell behandlungsbedürftig sind. Patienten, die darüber liegen, sind hingegen nur dann behandlungsbedürftig, wenn weitere Risikofaktoren (e.g. kardiovaskuläres Risiko, Koinfektionen mit Hepatitis B oder C) vorliegen. Patienten mit einer CD4-Zellzahl von mehr als 500 CD4-Zellen/mm³ bedürfen im Normalfall auch bei Vorliegen von Risikofaktoren keiner antiretroviralen Behandlung.

Tabelle 6 Therapieindikationen und- Empfehlungen nach den Deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektionen (20)

Klinik	CD4+ T-Lymphozyten/ μ l	Zusatzkriterien*	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, E)	Alle Werte	-	AI
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	-	AI
	200-350	-	AII
	350-500	gegeben	BII
		Nicht gegeben	CII
	> 500	Gegeben	CIII
	Nicht gegeben	DIII	
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte		BII
Asymptomatische/gering symptomatische Seroconversion	Alle Werte		CII

*eines oder mehrere der folgenden Zusatzkriterien: Viruslast > 100.000 Kopien/ml, HIV- bzw. hochreplikative HIV-Konzeption, Alter > 50 Jahre, Frustrations- oder psychische Probleme, bestehende (Voll-)Aids

Die Gesamtanzahl von 21.000 nicht therapierten Patienten resultiert demzufolge zum einen aus der Dunkelziffer nicht diagnostizierter HIV-Infektionen (14.000) sowie aus HIV-positiven Personen, deren Infektion noch nicht behandlungsbedürftig ist (7.000).

Die Markteinführung von Eviplera® dürfte demzufolge weder einen Einfluss auf die Anzahl der diagnostizierten, resp. behandelten Patienten noch auf die Leitlinienempfehlungen zum Therapiebeginn haben.

Seite 21, ab Zeile 25	<p>Stellungnahme Ergebnisse der Suche in ClinicalTrials.gov und ICTRP</p> <p>Seitens des IQWiG wurden folgende Mängel hinsichtlich der Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und ICTRP konstatiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Nachvollzug der Suchsyntax von Gilead wurden durch das Institut in ClinicalTrials.gov 10 Treffer festgestellt, gegenüber einer durch Gilead angegebenen Anzahl von 23 Treffern. • In Nachvollzug der Suchsyntax von Gilead wurden durch das Institut im ICTRP Search Portal 3 Treffer festgestellt, gegenüber einer durch Gilead angegebenen Anzahl von 0 Treffern. <p>Die Trefferanzahl von 23 bei ClinicalTrials.gov resultiert aus dem Bestreben, sich möglichst eng an den Vorgaben der Dossievorlage zu orientieren. So wurden bei der Darstellung der Suche in ClinicalTrials.gov die Angaben aus dem zur Orientierung angegebenen Beispiel in die eigene Tabelle kopiert und übernommen. Dabei wurden alle Angaben zu den Suchkriterien und dem Datum der Suche entsprechend adaptiert – bis auf die Trefferzahl „23“, die sich in dem zur Orientierung angegebenen Beispiel der Dossievorlage findet. Hier handelt es sich um einen Fehler aufgrund „copy & paste“, welcher leider in keiner Prüfung auf inhaltliche Korrektheit identifiziert wurde.</p>	

Die Trefferanzahl von „Null“ bei der Suche im ICTRP Search Portal beruht hingegen auf der Methodik der Suche. Es wurden sehr wohl drei Einträge durch Gilead identifiziert:

1. NCT01286740: A Phase 2B Open Label Pilot Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Single Tablet Regimen (STR) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF) STR in Virologically Suppressed, HIV 1 Infected Subjects.
2. NCT01268839: A Phase I, Open-label Trial to Explore the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of TMC278 25 mg Once Daily Following a 2-week Period Receiving Efavirenz, in Healthy Male and Female Subjects.
3. NCT00855335: A Single Arm, Open Label Study to Assess the Pharmacokinetics of Darunavir/Ritonavir and/or Etravirine and Rilpivirine in HIV-1 Infected Pregnant Women.

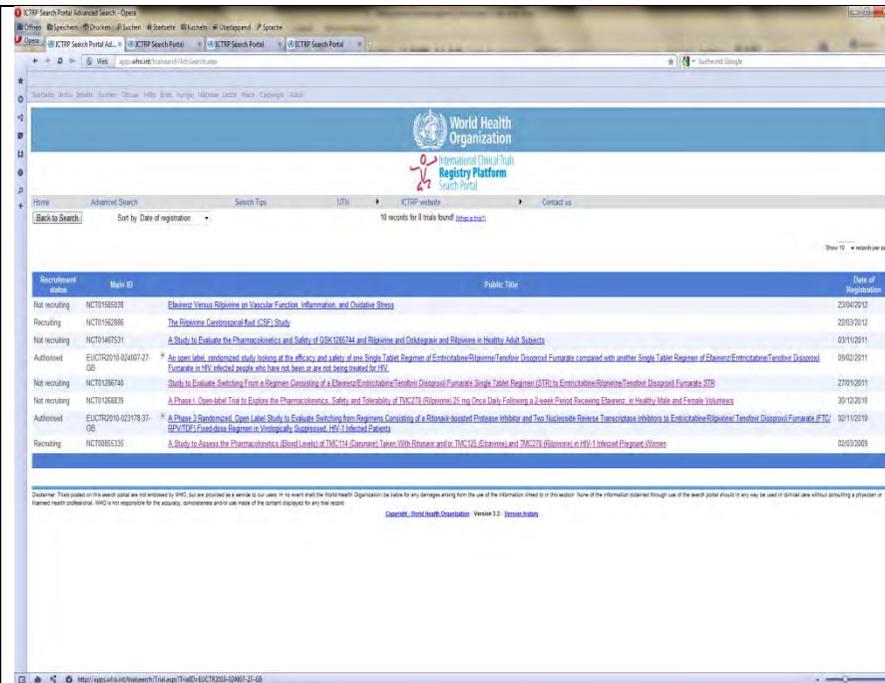


Abbildung 14: Ergebnis der Wiederholung der Suche über das ICTRP Search Portal am 02. Mai 2012

Zu diesen drei Studien ist folgendes anzumerken:

1. NCT01286740: Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01286740>; Zugriff am 02. Mai 2012), womit ein Verstoß gegen das Einschlusskriterium E5 vorliegt.
2. NCT01268839: Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie der Phase 1

(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01268839>; Zugriff am 02. Mai 2012), womit zum einen ein Verstoß gegen das Einschlusskriterium E5 vorliegt. Zum anderen wurden, in Konsistenz mit der seitens des IQWiG nicht bemängelten Vorgehensweise bei ClinicalTrials.gov, auch bei der Suche im ICTRP Search Portal nur Studien der Phasen 2 bis 4 berücksichtigt.

3. NCT00855335: Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00855335>; Zugriff am 02. Mai 2012), womit ein Verstoß gegen das Einschlusskriterium E5 vorliegt.

Als nicht-randomisierte Studien verstossen diese aber sämtlich gegen das Kriterium der Relevanz im Sinne der Verfahrensordnung, i.e. Relevanz bezüglich der definierten Einschlusskriterien, und wurden deshalb unmittelbar ausgeschlossen. Somit erklärt sich die hinsichtlich des ICTRP Search Portal seitens des IQWiG bemängelte Divergenz aus dem vorab definierten methodischen Vorgehen bei der Erstellung des Dossiers und nicht aus Mängeln bei der Durchführung oder Auswertung der Suche.

Zu den bei der Wiederholung der Suche über das ICTRP Search Portal am 02. Mai 2012 weiterhin identifizierten Einträge ist anzumerken, dass die Studien NCT01585038, NCT01562886 und NCT01467531 zum Zeitpunkt der Suche des pU (30.08.2011) noch nicht im ICTRP gelistet waren:

- Date of Registration NCT01585038: 23/04/2012
- Date of Registration NCT01562886: 22/03/2012

- Date of Registration NCT01467531: 03/11/2011

Die beiden Studien EUCTR2010-024007-27-GB und EUCTR2010-023178-37-GB sind zwar mit einem „Date of Registration“ vor dem 30. August 2011 gelistet (09/02/2011 bzw. 02/11/2010) und fielen damit in den relevanten Suchzeitraum, doch bezieht sich das „Date of Registration“ beim ICTRP Search Portal auf die erstmalige Registrierung der Studie im Originalregister. Dieses ist im Fall der Studien EUCTR2010-024007-27-GB und EUCTR2010-023178-37-GB das EU Clinical Trials Register (EU-CTR), dessen Einträge aber erst seit dem 26. März 2012 über das ICTRP Search Portal erfasst sind „As of 26 March 2012 the EU Clinical Trials Register is providing information on 17 141 clinical trials of which 2 252 are in paediatric subjects. The information sent to the WHO ICRTIP is refreshed once a week.“ (Pressemitteilung der EMA vom 26.03.2012;

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/03/news_detail_001477.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1; Zugriff am 02. Mai 2012).

Fazit:

Die seitens des IQWiG bemängelten Abweichungen der Trefferzahl aus den Studienregistern – die Prüfung der Suchsyntax von Gilead durch das Institut ergab 10 Treffer (ClinicalTrials.gov) bzw. 3 Treffer (ICTRP) gegenüber den im Dossier genannten Zahlen von 23 (ClinicalTrials.gov) bzw. Null Treffern – sind nicht das Ergebnis vermeintlich mangelhaft durchgeführter Recherchen:

- Die Trefferanzahl von 23 bei ClinicalTrials.gov resultiert daher, dass bei der Darstellung der Suche in ClinicalTrials.gov die Angaben aus dem in der

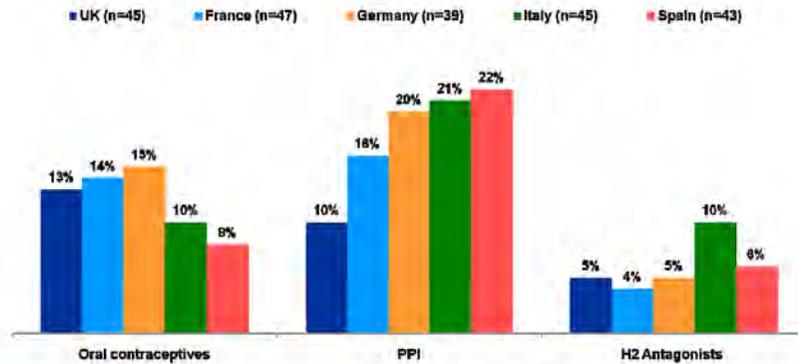
	<p>Dossievorlage zur Orientierung angegebenen Beispiel mittels „copy & paste“ in die eigene Tabelle übernommen wurden. Dabei wurden die Angaben zu Suchkriterien und Suchdatum der Suche adaptiert, nicht jedoch die exemplarisch in der Dossievorlage genannte Trefferzahl „23“. Hier liegt ein Sorgfaltsfehler vor, der leider in keiner Prüfung vor Einreichung des Dossiers identifiziert wurde.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Trefferanzahl „Null“ aus dem ICTRP Search Portal resultiert aus der Methodik der Literaturrecherche. Durch Gilead wurden ebenfalls drei Treffer identifiziert: NCT01286740, NCT01268839 und NCT00855335 – d.h. die Suche von Gilead und IQWiG lieferten identische Ergebnisse. Als nicht-randomisierte Studien verstoßen diese aber sämtlich gegen das Kriterium der Relevanz im Sinne der Verfahrensordnung, i.e. Relevanz bezüglich der definierten Einschlusskriterien, und wurden deshalb unmittelbar ausgeschlossen. Zusätzlich liegt mit NCT01268839 eine Studie der Phase 1 vor, welche, in Konsistenz mit dem seitens des IQWiG nicht bemängelten Vorgehen bei ClinicalTrials.gov, nur Studien der Phasen 2 bis 4 zu berücksichtigen, auch bei der Suche über ICTRP unberücksichtigt blieb. Somit besteht eine nur vermeintliche Divergenz der Ergebnisse, da die drei Studien aufgrund des Verstoßes gegen ein prädefiniertes Einschlusskriterium als nicht relevant klassifiziert und damit unmittelbar ausgeschlossen wurden.	
--	---	--

<p>Seite 27, Zeile 5</p>	<p>Anmerkung: Kontraindikation PPI-Gabe</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass die Referenz zur Häufigkeit von Verschreibungen von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) nicht im Modul 5 aufgeführt war.</p> <p>Aufgrund einer technischen Problematik war die Referenz zur Häufigkeit von PPI-Verordnungen (Quelle „Gilead 2011 c“) zwar im Modul 5 enthalten, jedoch nicht entsprechend verlinkt, und wird hiermit nachgereicht.</p> <p>Hierbei handelt es sich um eine Befragung aus dem Jahr 2011 in fünf EU Ländern, darunter auch Deutschland, mit insgesamt 219 Ärzten, die im Schnitt über 300 HIV-Patienten betreuen. Die Daten besagen, dass 20 % der nicht-vorbehandelten Patienten in Deutschland, die mit einer antiretroviralen Therapie beginnen, PPI einnehmen (Abbildung 15).</p>	<p>Die Angaben zur Anzahl der vom zugelassenen Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels umfassten GKV-Patienten ("Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation", vgl. Anlage II zum 5. Kapitel VerfO, Abschnitt 3.2.3 "Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland") beschreibt einen allgemein anwendungsgebietbezogenen Näherungswert. Die Anzahl der Patienten für die das zu bewertende Arzneimittel aufgrund von Kontraindikationen nicht infrage kommt, ist hier nicht zu berücksichtigen, sondern in Abschnitt 3.3.6 "Angaben zu Versorgungsanteilen" des Dossiers darzustellen.</p>
----------------------------------	---	---

Estimated mean % of patients (per doctor) initiated in the *past 6 months* already on PPIs (oral contraceptives/H2 Antagonists) also vary by country



Trend showing great variation in the estimated proportion of patients initiated in the *last 6 months* who are already on PPIs



Q13-3 A) (a) of those (# naïve pts in past 6 months), approximately how many are also already receiving (whether self-medicated or prescribed) each the following (n=219)

Abbildung 15: Anteil von Patienten, die bei Therapiestart PPI erhielten (Slide 25). (47)

Diese Daten aus Primärmarktforschung werden auch durch Sekundärmarktforschungsdaten von IMS Health im Jahr 2011 bestätigt. Bei diesen Sekundärmarktforschungsdaten wurden nicht-vorbehandelte Patienten zu ihrem Gebrauch von PPI und H2-Blockern befragt, vor Therapiebeginn und auch im ersten Jahr nach Therapiebeginn. Danach nahmen vor Therapiebeginn 81,7 % der Patienten keinen PPI ein, folglich erhielten 18,3 % der Patienten eine PPI-Verordnung (). (48)

Tabelle 7: PPI Verordnungen vor Beginn der HIV-Therapie. (48)

PPI Verordnungen im MAT vor Beginn der HIV-Therapie

HIV Patienten nach Anzahl PPI Verordnungen					
Altersklassen	keine	1	2	3	≥ 4
± Patienten	2.593	310	114	62	96
% Patienten	81,7%	9,8%	3,6%	2,0%	3,0%
<15	2	0	0	0	0
15<25	44	3	0	0	1
25<35	404	42	9	2	2
35<40	324	39	20	7	7
40<45	446	63	19	8	14
45<50	412	50	16	10	16
50<55	250	36	16	13	17
55<60	118	23	12	3	11
60<70	111	19	10	11	7
70<80	37	7	4	2	7
>=80	3	1	1	0	1
missing	442	27	7	6	13

Abbildung 16: Anteil von Patienten mit PPI-Verordnungen vor Therapiebeginn, getrennt nach Altersklassen (48)

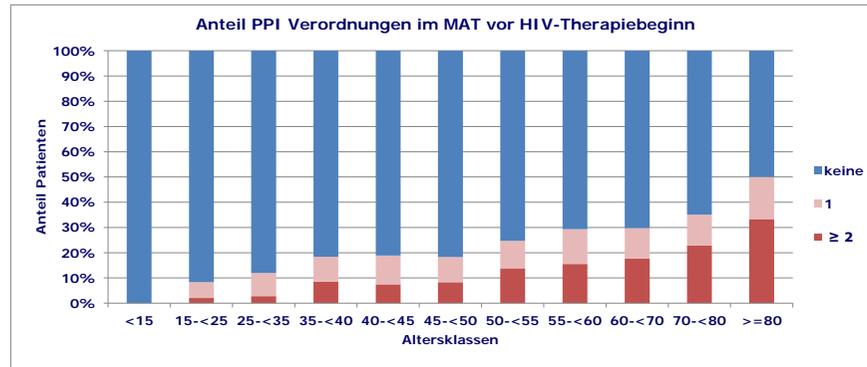


Tabelle 8: PPI-Verordnungen im ersten HIV-Therapiejahr. (48)

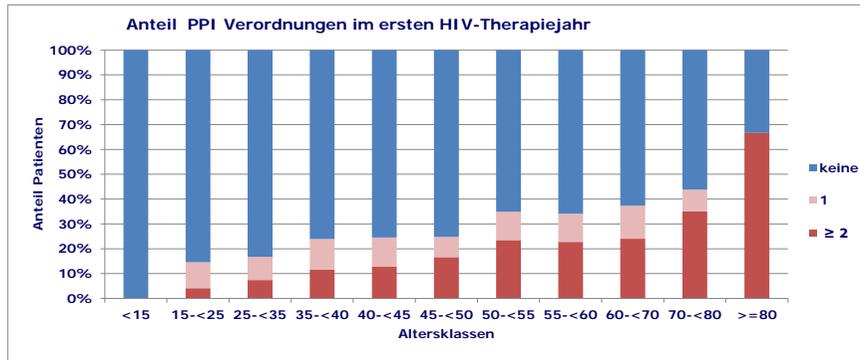
PPI Verordnungen während des ersten HIV-Therapie-Jahres

HIV Patienten nach Anzahl PPI Verordnungen					
Altersklassen	keine	1	2	3	≥ 4
± Patienten	2.352	331	130	91	271
% Patienten	74,1%	10,4%	4,1%	2,9%	8,5%
<15	2	0	0	0	0
15-<25	41	5	1	0	1
25-<35	382	43	11	6	17
35-<40	302	49	13	10	23
40-<45	415	64	24	6	41
45-<50	379	41	18	17	49
50-<55	216	38	17	16	45
55-<60	110	19	10	8	20
60-<70	99	21	14	7	17
70-<80	32	5	5	6	9
>=80	2	0	1	0	3
missing	372	46	16	15	46

Im ersten Therapiejahr nimmt der Anteil der Patienten ohne PPI-Verordnungen nur leicht ab auf 74,1 %. Dies entspricht einer Zunahme der Anzahl mit PPI-Verordnungen um 7,6 % im Vergleich zur Baseline. (

Tabelle 8)

Abbildung 17: Anteil von Patienten mit PPI-Verordnungen im ersten HIV-Therapiejahr, getrennt nach Altersklassen (48)



Parallel dazu findet man bei den H2-Blocker-Verordnungen keine maßgeblichen Änderungen zwischen dem Zeitraum vor HIV-Therapiebeginn und dem ersten Therapiejahr. (

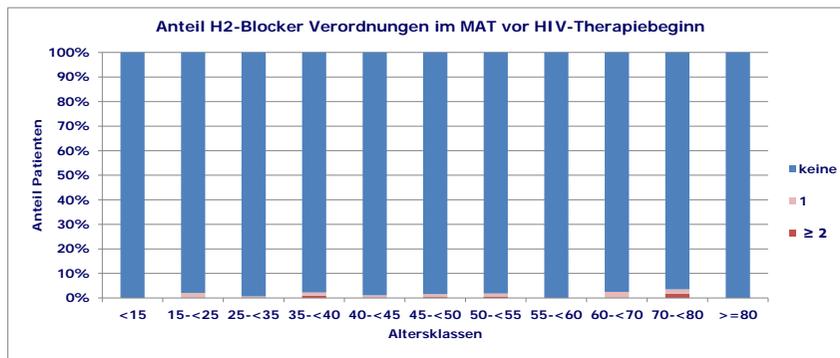


Abbildung 18 und Abbildung 19)

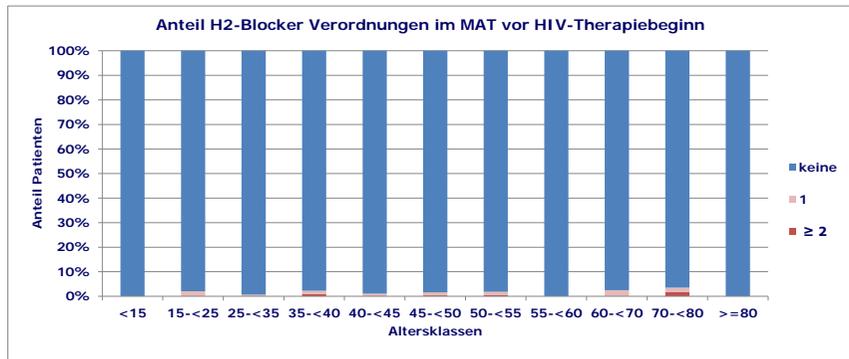


Abbildung 18: Anteil von Patienten mit H2-Blocker-Verordnungen vor Therapiebeginn (48)

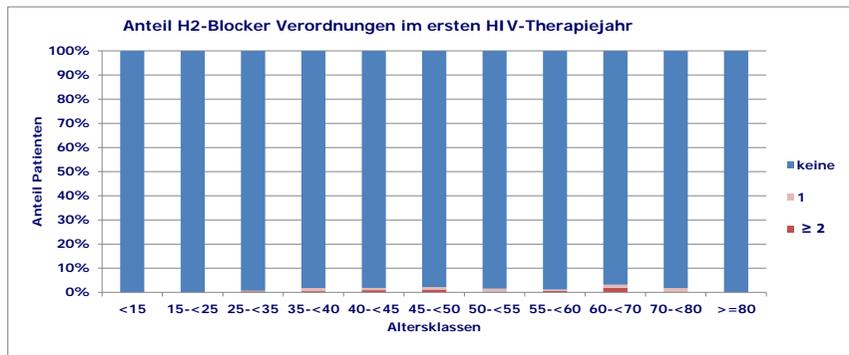


Abbildung 19: Anteil von Patienten mit H2-Blocker-Verordnungen im ersten HIV-Therapiejahr (48)

Dies deutet darauf hin, dass aufgrund der Wechselwirkung mit Rilpivirin (Senkung der Serumspiegel) Ärzte bei PPI-Patienten eher den Einsatz einer alternativen ART bevorzugen anstelle auf H2-Blocker umzusteigen, und die PPI nur in wenigen Fällen abgesetzt werden, sondern vielmehr sogar im Lauf der Zeit häufiger verordnet werden.

Fazit

Die fehlende Referenz wird nachgereicht.

Aufgrund der Wechselwirkung mit Rilpivirin (Senkung der Rilpivirin-Serumspiegel) bevorzugen Ärzte bei Patienten, die einen PPI benötigen eher den Einsatz einer alternativen ART anstelle auf H2-Blocker umzusteigen. Der Anteil von Patienten mit PPI-Verordnungen nimmt unter einer ART sogar zu.

Die Studienergebnisse 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, H₂-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 sowie die Beachtung von Kontraindikationen gesichert ist.

<p>Seite 27, Zeile 10</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Anteil der Patienten mit $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml</p> <p>Zur Berechnung des Anteils der HIV-Patienten mit ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Beginn einer antiretroviralen Therapie bezog sich Gilead auf die Daten einer Kohortenstudie mit 541 therapienaiven HIV-Patienten aus 50 Studienzentren in Deutschland aus den Jahren 2005 und 2006, die firmenintern im Jahr 2011 für das Dossier weiter ausgewertet wurden. (49)</p> <p>Danach weist die Hälfte der Patienten (51 %) vor Therapiebeginn (Baseline) eine Viruslast von $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml auf und kommt damit für eine Therapie mit Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in Frage. Auf der logarithmischen Skala entspricht dies einem Median von $\log_{10} 5,0$ HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p>Das IQWiG hinterfragt die Repräsentativität dieser Daten. Im Folgenden werden weitere Untersuchungsergebnisse präsentiert, die die zuvor dargestellten Daten unterstützen:</p> <p>Der sich in der firmeninterne Auswertung der Studienkohorte durch Gilead ergebende Median der Baseline-Viruslast von $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml (49) liegt nahe an den Werten, die auch in anderen Untersuchungen gefunden wurden, wie beispielsweise der deutschen STAR-/STELLA-Studienkohorte. STAR und STELLA waren zwei deutsche prospektive, mehrarmige Kohortenstudien mit insgesamt 1.047 Patienten, die eine Lopinavir/r-basierte Behandlung als Initialtherapie bekamen. (50;51) In diesen Kohorten wurden verschiedene Fragestellungen untersucht, so zum Beispiel Geschlechterunterschiede sowie der Vergleich der beiden Sockeltherapien Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Abacavir/Lamivudin. (50;51).</p> <p>In der erstgenannten Kohorte (STAR) fanden sich vor Therapiebeginn mediane Viruslasten von $\log_{10} 5,1$ HIV-1-RNA-Kopien/ml (entspricht 125.893 HIV-1-RNA-Kopien/ml) bei Männern</p>	<p>Der G-BA geht davon aus, dass etwa 50 % mit HIV neudiagnostizierten Patienten eine Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml haben.</p>
---------------------------------------	---	---

	<p>und \log_{10} 4,9 HIV-1-RNA-Kopien/ml (entspricht 79.433 HIV-1-RNA-Kopien/ml) bei Frauen (51).</p> <p>In der zweiten Untersuchung (STELLA) wurden Medianwerte von \log_{10} 5,2 HIV-1-RNA-Kopien/ml (entspricht 158.489 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Abacavir/Lamivudin) vs. \log_{10} 5,1 HIV-1-RNA-Kopien/ml (entspricht 125.893 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) angegeben. (50;51)</p> <p>Ähnliche Werte finden sich auch in der Serokonverterstudie des Robert-Koch-Instituts (RKI). Im Rahmen dieser durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderten Untersuchung werden seit Juli 1997 Daten zum Krankheitsverlauf HIV-infizierter Menschen mit bekanntem Serokonversionszeitpunkt (HIV-Serokonverter) erhoben und analysiert. Wie Abbildung 20 zeigt, fanden sich im Auswertungszeitraum 1996 bis 2005 bei den 885 analysierten Personen HIV-1-RNA-Kopienzahlen von \log_{10} 4,92 HIV-1-RNA-Kopien/ml (entspricht 83.176 HIV-1-RNA-Kopien/ml). (52)</p>	
--	---	--

Studienpopulation		
Therapie-naive Serokonverter 1996 - 2005	n=885	%
Männer	832	94%
Alter (QR 25%-75%)	31 (26-37)	
Viruslast [\log_{10} Kopien/ml] (IQR)	4,92 (4,29-5,6)	
CD4-T-Zellen [Zellen/ μ l] (IQR)	479 (354-654)	
CDC-Stadium A	831	94%
Akute Serokonversion	329	37%
Dokumentierte Seroconversion	556	63%
Zeitabstand negativer - positiver AK-Test [W] (IQR)	51 (26-85)	
Transmissionsgruppe MSM	765	86%
Deutschland (Berlin 61%)	779 (541)	88%
HIV nonB und rekombinante Subtypen (<i>pol</i>)	55	7%
Dauer der Infektion bis Resistenztest [W] (IQR)	19 (2-43)	
Primärresistente HIV	117/827	14%

Abbildung 20: Studienpopulation der Serokonverterstudie des RKI (1996-2005) (52)

Fazit

Der von Gilead angegebene Median von \log_{10} 5,0 HIV-1-RNA-Kopien/ml (entspricht 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) vor Therapiebeginn (Baseline), aus dem sich ein Anteil von etwa 50 % Patienten mit einer HIV-1-Viruslast von < 100.000 Kopien/ml ergibt, findet sich auch in anderen Studienkohorten und Erhebungen mit nicht-vorbehandelten deutschen HIV-Populationen wieder und erscheint somit übertragbar. (50;51)

<p>Seite 28, Zeile 2</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Kritikpunkt: Unvollständige Darstellung der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</p> <p>Das IQWiG kritisiert in seiner Dossierbewertung von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, dass der pharmazeutische Unternehmer weder für die zu bewertende Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen zu Lasten der GKV ausweist. Gemäß IQWiG sollte die Anwendung der fixen Wirkstoffkombination laut Fach- und Gebrauchsinformation von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden. Außerdem wird vom IQWiG konstatiert, dass sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel, wie auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft Kosten für die Überwachung der Nierenfunktion anfallen, die vom pharmazeutischen Unternehmer unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Damit ergeben sich drei Aspekte, bzw. Kritikpunkte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, die hier in den folgenden Abschnitten in folgender Reihenfolge angesprochen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. „Unvollständige Darstellung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen“ 2. „Fehlen des vorgeschriebenen genotypischen Resistenztests“ 3. „Fehlen der regelhaft anfallenden Kosten für die Überwachung der Nierenfunktion beim zu bewertenden Medikament, sowie bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ <p><i>Zu Punkt 1: „Unvollständige Darstellung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen“</i></p> <p>Die Verfahrensordnung des G-BA spezifiziert die Darstellung zusätzlich anfallender Kosten zu Lasten der GKV auf Seite 99 wie folgt:</p>	<p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. Kontrolle der Blut- oder Leberwerte) anfallende Kosten werden nicht berücksichtigt.</p> <p>Da vorliegend 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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>
----------------------------------	---	---

„Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.“ (8)

Die vollständige und umfassende Darstellung zusätzlich anfallender Kosten erfordert daher die korrekte Interpretation der Bedeutung des Wortes „regelmäßig“ in diesem Zusammenhang. Gilead orientierte sich daher bei der Erstellung des beim G-BA einzureichenden Dossiers an öffentlich zugänglichen Dokumenten des G-BA. Das Wort „regelmäßig“ findet sich im Kontext der frühen Nutzenbewertung z.B. an folgenden Stellen wieder:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelmäßig zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben.“ (53)

„Eine weitere Unsicherheit besteht in Bezug auf die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich der Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da zum einen in die TROPIC-Studie sowohl Patienten, die der "Best Supportive Care"-Population zuzurechnen sind, als auch Patienten, für die möglicherweise eine Docetaxel-Retherapie infrage gekommen wäre, eingeschlossen waren und zum anderen im Vergleichsarm regelmäßig Mitoxantron eingesetzt wurde, eine zytotoxische Therapie, die im Rahmen der "Best Supportive Care" eine individuelle Therapieoption darstellen kann, die jedoch nicht regelmäßig bei allen Patienten anzuwenden ist.“ (54)

An beiden Stellen bezeichnet das Wort „regelmäßig“ etwas, was zwingend oder immer durchgeführt werden muss. Zwei Textstellen aus Dokumenten des IQWiG, die nach der Einreichung des

Dossiers publiziert wurden, bestätigen diese Interpretation:

„Im Rahmen von IQWiG-Bewertungen wird daher die Heterogenität der Studienergebnisse regelmäßig untersucht: Zunächst wird vor einer meta-analytischen Zusammenfassung über deren Sinnhaftigkeit entschieden.“ (55)

„Der pU gibt an, dass für Rilpivirin keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen entstehen. Dem kann das Institut nicht folgen, da laut Fach- und Gebrauchsinformation [3] ein genotypischer Resistenztest vorab durchgeführt werden soll. Für diesen Test wird regelmäßig der EBM-Ziffer 32828 in Höhe von 260,00 € abgerechnet.“ (6)

Der pharmazeutische Unternehmer hat sich daher bei der Erstellung des an den G-BA einzureichenden Dossiers an diese Bedeutung des Wortes „regelmäßig“ gehalten, indem nur die Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen im Dossier aufgeführt wurden, die in der Fachinformation mit dem Wort „muss“ oder „zwingend“ bezeichnet wurde. Da die Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel, sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie keine derartigen Bezeichnungen enthält, wurden auch keine zusätzlich anfallenden Leistungen im Dossier aufgeführt.

Zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers lag noch keine einzige bis zur Beschlussfassung abgeschlossene frühe Nutzenbewertung vor, die der verlässlichen Orientierung in diesem Punkt hätte dienen können, da die erste Beschlussfassung (Ticagrelor) erst am 15.12.2011 erfolgte. Wie seither jedoch ersichtlich wird, interpretiert das IQWiG in seinen vom G-BA angenommenen Bewertungen das Wort „regelmäßig“ in diesem Zusammenhang generell dahingehend, dass dies auch zusätzliche GKV Leistungen einschließt, die in der Fachinformation nicht mit „muss“, sondern mit „sollte“ oder „ist empfohlen“ bezeichnet werden. Diese Interpretation scheint inkonsistent mit der bisherigen G-BA Interpretation („muss“), die sich aus den oben zitierten Textstellen ergibt.

Folgende Aussage des IQWiG selbst scheint zusätzlich zu bestätigen, dass eine in der Fachinformation „empfohlene“ Untersuchung alleine nicht der Definition der „regelhaften“ Versorgung entspricht:

„Außerdem ist nicht von einer regelhaften Gabe des Antipyretikums bei der wöchentlichen Injektion von Interferon-β 1a auszugehen, da die Fachinformation dies nur empfiehlt und darüber hinaus davon ausgeht, dass dies nur in den ersten Behandlungsmonaten der Fall ist.“ (56)

Die Interpretation des Wortes „regelhaft“ scheint somit auch vom IQWiG selbst zum Teil unterschiedlich gehandhabt zu werden.

In diesem Zusammenhang wäre außerdem anzumerken, dass die Interpretation der Worte „muss“ und „sollte“ vom IQWiG offenbar durchaus flexibel gehandhabt werden kann: Vergleicht man die Dossierbewertung des IQWiG für das Kombinationspräparat RIL + EMTRI/TENO mit der Dossierbewertung des Monopräparats Rilpivirin, so ist nicht unmittelbar nachzuvollziehen, warum eine mit „soll“ bezeichnete Untersuchung der Leberfunktionswerte in der Fachinformation für Efavirenz

(„Eine Überwachung der Leberenzyme sollte bei Patienten ohne vorbestehende Leberfunktionsstörung und ohne andere Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.“) (57)

die im vom pharmazeutischen Unternehmer für das Monopräparat eingereichten Dossier mit „ist angezeigt“ beschrieben wird (Seite 56)

(„Bei Efavirenz ist laut Fachinformation ... eine regelmäßige Überwachung der Leberenzyme aller mit Efavirenz behandelten Patienten angezeigt.“) (58)

in der entsprechenden Dossierbewertung des IQWiG mit „muss“ beschrieben wird (Seite 59)

(„Für Efavirenz müssen Leberenzyme 6-mal per annum überwacht werden.“). (6)

Zu Punkt 2: „Fehlen des vorgeschriebenen genotypischen Resistenztests“

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels gibt bezüglich der Durchführung eines genotypischen Resistenztests folgendes vor:

„Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera von einem Resistenztest begleitet werden“ (59)

Wie in der Stellungnahme zu Punkt 1 erläutert wurde, wurden Untersuchungen, die in der Fachinformation nicht mit „muss“ oder „zwingend“ bezeichnet wurden, nicht im Dossier aufgeführt, da sie als nicht kompatibel mit der bisherigen G-BA Interpretation des Wortes „regelmäßig“ gesehen wurden.

Bezogen auf den konkreten Fall soll weiterhin festgehalten werden, dass dieser vom IQWiG bemängelte Kostenpunkt nur einen sehr geringen Teil der Gesamtkosten ausmacht: Das IQWiG weist dem genotypischen Resistenztest in der Dossierbewertung (Seite 28) Kosten von 260 € zu. (60) Bei vom IQWiG auf derselben Seite der Dossierbewertung zugewiesenen Arzneimittelkosten von 13.400 € für das zu bewertende Arzneimittel entspricht der nicht aufgeführte genotypische Resistenztest einem Anteil von nur 1,94 % der Gesamtkosten pro Patient im ersten Jahr der Behandlung. In der Bewertung des IQWiG von Cabazitaxel (Seite 58) wird eine Abweichung in den ausgewiesenen Kosten in dieser Größenordnung als „unwesentlich“ erachtet:

„Zwar hat der pU einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt, dennoch weichen die Jahrestherapiekosten nur unwesentlich von denen ab, die sich ohne oben genannte Mängel ergäben. ... Aus Sicht des Instituts weichen die im Dossier

angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Cabazitaxel und für Mitoxantron unter 1% bzw. ca. 3 % von denen nach oben ab, die der pU ausgewiesen hat.“ (60)

Zu Punkt 3: „Fehlen der regelhaft anfallenden Kosten für die Überwachung der Nierenfunktion beim zu bewertenden Medikament, sowie bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie“

Die Verfahrensordnung des G-BA spezifiziert die Darstellung zusätzlich anfallender Kosten zu Lasten der GKV auf Seite 99 wie folgt:

„Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.“ (8)

Die Überwachung der Nierenfunktion fällt nach den eigenen Aussagen des IQWiG in diesem Fall sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Sowohl die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (Eviplera[®]), wie auch die Fachinformation von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Truvada[®]), einem Element der zweckmäßigen Vergleichstherapie, spezifizieren dieselbe Anzahl an Untersuchungen der Nierenfunktion:

„Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie...zu berechnen und die Nierenfunktion ...alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate zu überwachen.“ (59;61)

Da bei Efavirenz (Sustiva[®]), dem zweiten Element der

Vergleichstherapie, keine weiteren Nierenfunktionstests anfallen, wäre demnach die Anzahl Untersuchungen der Nierenfunktion beim zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleich.

Da die oben zitierte Verfahrensordnung des G-BA explizit nur nach der Darstellung zusätzlicher GKV-Kosten verlangt, wo Unterschiede beim zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, wurden die Kosten der regelmäßig bei beiden Arzneimitteln in laut Fachinformation gleicher Anzahl anfallenden Nierenfunktionsuntersuchungen von Gilead im Dossier nicht dargestellt. Die Kritik des IQWiG erscheint demnach in diesem Punkt nicht gerechtfertigt.

Fazit

Eine detailliertere Betrachtung der drei Kritikpunkte des IQWiG am eingereichten Dossier zeigt, dass die Kritik in zwei Punkten zu hinterfragen ist und für den dritten Kritikpunkt vollends zurückgewiesen werden muss.

Bezüglich der vom IQWiG als „unvollständig“ bezeichneten Darstellung zusätzlicher GKV-Leistungen, dem ersten Kritikpunkt, wurde dargestellt, dass das IQWiG einer Definition des Wortes „regelmäßig“ folgt, die nicht aus offiziellen G-BA Dokumenten abzuleiten ist. Es wurde gezeigt, dass dem Wort „regelmäßig“ innerhalb offizieller G-BA-Dokumente die Bedeutung „zwingend“ oder „immer“ zugeschrieben wird. Dies wurde von Gilead so interpretiert, dass bei „regelmäßigen“ zusätzlichen GKV-Leistungen nur die aufgeführt wurden, die innerhalb der Fachinformation mit dem Wort „muss“ bezeichnet sind. Zusätzlich wurde gezeigt, dass die Interpretation des Wortes „regelmäßig“ selbst innerhalb verschiedener IQWiG-Dokumente nicht immer vollends einheitlich gehandhabt zu werden scheint. So reduziert sich auch der zweite Kritikpunkt, das angebliche „Fehlen des vorgeschriebenen genotypischen Resistenztests“ auf diesen ersten Kritikpunkt: Dieser

Test wurde im eingereichten Dossier nicht aufgeführt, da er in der Fachinformation nicht mit „muss“, sondern mit „sollte“ bezeichnet wurde.

Außerdem wurde gezeigt, dass dieser Test nach den Angaben des IQWiG selbst nur 1,94 % der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels ausmacht, eine Abweichung, die vom IQWiG selbst im selben Kontext innerhalb einer anderen Dossierbewertung als „unwesentlich“ bezeichnet wurde.

Der dritte und letzte Kritikpunkt in diesem Zusammenhang, das Fehlen der Kosten der Überwachung der Nierenfunktion, wird als ungerechtfertigt zurückgewiesen. Diese Kosten fallen laut Angaben der Fachinformation in gleichem Maße sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel, wie auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Die Verfahrensordnung des G-BA verlangt zu diesem Punkt explizit nur die Darstellung zusätzlicher GKV-Kosten, wenn diesbezüglich Unterschiede zwischen den beiden Therapien bestehen.

An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass unabhängig von den Vorgaben in den jeweiligen Fachinformationen der verschiedenen Präparate in der gängigen Praxis regelhaft und immer vor dem Start einer Primärtherapie mögliche Resistenzen ausgeschlossen werden sollten, wie auch klar aus den DAIG 2010 Leitlinien (S. 8) hervorgeht:

„In Deutschland sind bei rund 10 % der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV Varianten zu erwarten. Vor Behandlungsbeginn sollte ein genotypischer Resistenztest erfolgen (AII), da ohne die Berücksichtigung von Primärresistenzen die Effektivität der Therapie reduziert ist.“ (20).

Eine Therapie mit Eviplera® führt demnach in der klinischen Praxis gegenüber der Vergleichstherapie weder in Bezug auf die Resistenztestung noch in Bezug auf die Nierenüberwachung zu Mehrkosten aufgrund zusätzlich anfallender GKV-Leistungen. Selbst wenn man jedoch den Vorgaben des IQWiG folgt, so

	<p>ergeben sich lediglich zusätzlich anfallende GKV-Leistungen von 1,94% der Jahrestherapiekosten.</p>	
	<p>Hier die Angaben zu den Referenzen: Es handelt sich um bereits veröffentlichte Ergebnisse für den 96- Wochen-Auswertungszeitpunkt aus den Phase III-Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) zum TDF/FTC-Subset. (62;63)</p>	<p>Die eingereichten Woche-96-Daten wurden in einer nicht für die Nutzenbewertung geeigneten Auswertung vorgelegt und konnten daher nicht berücksichtigt werden.</p>

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 4.0. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Entwurf_Methoden_Version_4-0.pdf 2011 May 27.
2. Gilead. Ergebnisse der neuen Meta-Analysen inklusive der Studie C204 für die Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48. Datenbasis: Zusatzauswertungen für die Einzelstudien C204, sowie die bereits verwendeten Auswertungen der Studien C209 (ECHO), C215 (THRIVE). Durchführung: April 2012, Im Auftrag der Gilead Sciences GmbH, München. 2012.
3. Gilead. Informationen zur Definition von unerwünschten Ereignissen, Gruppenbildung und Schweregrade in den Studien C209 (ECHO), C215 (THRIVE) und C204. Erstellung: April 2012, Im Auftrag der Gilead Sciences GmbH, München. 2012.
4. DAIDS. <http://rsc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/> 2004.
5. IQWiG. Dossierbewertung A12-02. Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Version 1.0 vom 12.04.2012. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-92/2012-01-15_D-026_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf 2012;[Aufgerufen am 30.04.2012].
6. IQWiG. Rilpivirin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Version 1.0. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-93/2012-01-15_D-027_Rilpivirin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf 2012;[Aufgerufen am 26.04.2012].
7. IQWiG. Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V "Dossierbewertung" (IQWiG Berichte- Jahr 2011, Nr. 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf 2011.
8. G-BA. 5. Kapitel der Verfahrensordnung - Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Fassung. URL: http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3025/2011_Kapitel%205%20VerfO_zweiseitig.pdf 2011;[Aufgerufen am 24.04.2012].
9. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäss § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr : 2011-B-029 2011.
10. Gilead. Ergebnisse der Subgruppen-Analysen für die Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, für die Merkmale Alter (\leq 55 Jahre versus $>$ 55 Jahre) und Geschlecht, Woche 48. Datenbasis: Zusatzauswertungen für Subgruppen der Einzelstudien

C209 (ECHO), C215 (THRIVE) und C204. Durchführung: April 2012, Im Auftrag der Gilead Sciences GmbH, München. 2012.

11. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. AIDS 2001 Jun 15;15(9):1181-3.

12. Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. Int J STD AIDS 2004 Dec;15(12):803-10.

13. Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. 2000.

14. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. AIDS 2002 May 3;16(7):1051-8.

15. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. AIDS 2011 Sep 10;25(14):1683-90.

16. G-BA. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses 2004.

17. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000 Jul 4;133(1):21-30.

18. Low-Beer S, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS. Adherence to triple therapy and viral load response. J Acquir Immune Defic Syndr 2000 Apr 1;23(4):360-1.

19. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines Version 6. http://www.europeanaidsclicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf 2011 Available from: URL: http://www.europeanaidsclicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf

20. DAIG. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. URL: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf 2010;[Aufgerufen am 27.04.2012].

21. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. Clin Infect Dis 2002 Apr 15;34(8):1115-21.

22. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996 Oct 10;335(15):1091-8.
23. Hill AM, Demasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir Ther* 1998;3(3):139-45.
24. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
25. Emery S, et al. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART; a rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. Poster exhibition: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract no WEPEB018 2011.
26. Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, Losso MH, Lundgren JD. When should antiretroviral therapy for HIV be started? *BMJ* 2007 Jan 13;334(7584):76-8.
27. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007 Sep 12;21(14):1957-63.
28. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
29. Boyle BA, Jayaweera D, Witt MD, Grimm K, Maa JF, Seekins DW. Randomization to once-daily stavudine extended release/lamivudine/efavirenz versus a more frequent regimen improves adherence while maintaining viral suppression. *HIV Clin Trials* 2008 May;9(3):164-76.
30. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):251-60.
31. Gathe J, De Silva BA, Loufty M, et al. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ ritonavir (LPV/r) tablets once-daily (QD) versus twice-daily (BID), coadministered with tenofovir DF (TDF) + emtricitabine (FTC) in antiretroviral- naive (ARV) HIV-1 infected subjects [abstract 775]. Program and abstracts of the the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston) Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2008 2011.
32. Molina JM, Podsadeci TJ, Johnson MA, Wilkin A, Domingo P, Myers R, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to

a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007 Dec;23(12):1505-14.

33. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009 Feb 15;48(4):484-8.

34. Portsmouth SD, Osorio J, McCormick K, Gazzard BG, Moyle GJ. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med* 2005 May;6(3):185-90.

35. Rode RA, Marsh T, Naylor C, Cohen D, Podsadecki TJ. Adherence with lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablet and soft-gel capsule (SGC)-based antiretroviral regimens and predictors of early treatment compliance [abstract P-170]. In: Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (Glasgow). Available at: <http://www.jiasociety.org/content/11/S1/P170> 2008.

36. Ruane P, Lang J, DeJesus E, Berger DS, Dretler R, Rodriguez A, et al. Pilot study of once-daily simplification therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine and efavirenz for treatment of HIV-1 infection. *HIV Clin Trials* 2006 Sep;7(5):229-36.

37. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. Poster 510, CROI 2010 Nov 27.

38. Juday T, Grimm K, Zoe-Powers A, Willig J, Kim E. A retrospective study of HIV antiretroviral treatment persistence in a commercially insured population in the United States. *AIDS Care* 2011 Sep;23(9):1154-62.

39. Sax P, Meyers J, Mugavery M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment regimens and correlation with risk of hospitalization among commercially insured patients in the US. Paper presented at: 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2010; Glasgow, UK 2010.

40. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to Antiretroviral Treatment and Correlation with Risk of Hospitalization among Commercially Insured HIV Patients in the United States. *PLoS One* 2012;7(2):e31591.

41. Cohen C, Davis KL, Meyers JL. Association between Daily Antiretroviral Pill Burden and Hospitalization Risk in a Medicaid Population with HIV. 2011.

42. British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012. 30-4-2012.

43. International AIDS Society - USA Panel (Thompson MA AJCPMJRGTAeal. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-

USA panel. JAMA (Zugriff am 15.8.2011 <http://jama.ama-assn.org/content/304/3/321.full.pdf>) 2011;304(3):321-33.

44. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 1-239. 2012. Department of Health and Human Services.

45. RKI. Anlage zum Epidemiologischen Bulletin Nr. 46. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/46_11_Anlage.pdf?__blob=publicationFile 2011; [Aufgerufen am 27.04.2012].

46. OIF. EMIS - European MSM Internet Survey *Männer, die Sex mit Männern haben - Daten aus Österreich*. URL: http://homepage.univie.ac.at/olaf.kapella/EMIS_endbericht_mit_logos_maerz_2012.pdf 2011; [Aufgerufen am 27.04.2012].

47. Gilead. STR Portfolio Strategy Research. Final Quantitative Presentation, 14 September 2011.

48. IMS Health. PPI/H2Blocker Komedikation bei HIV Patienten. IMS Health Dezember 2011, Stand 09/2011 2011.

49. Gallo L. Auswertung Truvada-Kohorte/ Auswertung Baseline viral load \leq 100.000 Kopien/mL und $>$ 100.000 Kopien/mL. Gilead 2011.

50. Koegl C, Baumgarten A, Bieniek B, Holm S, Hower M, Jaeger H, et al. Kivexa versus truvada: similar virological outcomes in ART-naïve patients starting a lopinavir/ritonavir-based regimen - 48-week-data from the STAR and Stella cohorts. URL: <http://library.iasociety.org/AbstractView.aspx?confID=2009&abstractId=1471> 2009; [Aufgerufen am 26.04.2012].

51. Koegl C, Baumgarten A, Bieniek B, Holm S, Hower M, Jaeger H, et al. No subjective or objective gender differences in ART-naïve HIV+ patients initiating a lopinavir/ritonavir-based regimen. 48 week data from the German STAR and STELLA cohorts. British HIV Association, HIV Medicine; European AIDS Clinical Society (URL: <http://www.abstractserver.com/eacsabstractarchive/absabstract.php?abid=3479>) [Aufgerufen am 02.05.2012] 2009; Abstract no. PE7.9/19, 10 (Suppl.2), 45-221.

52. Kuecherer C, Hamouda O. HIV-1 Serokonverterstudie (C1), Übertragung resistenter HIV, Retreat Meeting 23 November 2006, Bochum. URL: http://www.kompetenznetz-hiv.de/media/KompNet_HIV_Projekt_RKI_2006.pdf 2006 Nov 23; [Aufgerufen am 02.05.2012].

53. G-BA. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung). URL: [http://www.bgbl.de/Xaver/startxav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=/*\[@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27](http://www.bgbl.de/Xaver/startxav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=/*[@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27) 2011; [Aufgerufen am 27.04.2012].

54. G-BA. Tragende Gründe 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 – Cabazitaxel. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1910/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_TrG.pdf 2012;[Aufgerufen am 27.04.2012].
55. IQWiG. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis – Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan. Auftrag: A10-01. Version: 1.0. Stand: 09.05.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_DWA-Berichtsplan_Biologika_Zweitlinientherapie_bei_rheumatoider_Arthritis.pdf 2011;[Aufgerufen am 27.04.2012].
56. IQWiG. Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A11-23. Version 1.0V. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf 2012;[Aufgerufen am 01.05.2012].
57. Bristol-Myers Squibb. Sustiva® 600 mg Filmtabletten: Fachinformation. URL: <http://www.fachinfo.de> 2011;[Aufgerufen am 26.04.2012].
58. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung von Rilpivirin gemäß §35a SGB V. Modul 3A. Stand 15.01.2012. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-89/2012-01-15_Modul3A_Rilpivirin.pdf 2012;[Aufgerufen am 26.04.2012].
59. Gilead. Eviplera® 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. URL: www.fachinfo.de 2011;[Aufgerufen am 27.04.2012].
60. IQWiG. Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf 2012;[Aufgerufen am 30.04.2012].
61. Gilead. Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. URL: <http://www.fachinfo.de> 2011;[Aufgerufen am 27.04.2012].
62. Short W et al. Sustained efficacy and safety in women for rilpivirin (RPV) versus Efavirenz (EFV) + Emtricitabine/TenofovirDF (FTC/TDF) in treatment naive, HIV-1-infected adults pooled 96 week ECHO and THRIVE analysis. 2nd international workshop on HIV and women: from adolescents through menopause (oral O14A) . 2012.
63. Nelson M, Behrens G, Cohen C, Vanveggel S, Boven K, Zhong L, et al. Sustained Efficacy with Low and Similar Rates of Virologic Failures in Second Year Observed with Rilpivirine (RPV) versus Efavirenz (EFV) plus Emtricitabine/Tenofovir DF (FTC/TDF) in Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Adults - Pooled 96-Week ECHO and THRIVE Analysis. 13th European AIDS Conference (EACS) 2011.

**Ergebnisse der neuen Meta-Analysen inklusive der Studie
C204 für die Zulassungspopulation (Patienten mit einer
Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und
Vergleichstherapie Efavirenz +
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48**

Datenbasis: Zusatzauswertungen für die Einzelstudien C204,
sowie die bereits verwendeten Auswertungen der Studien C209
(ECHO), C215 (THRIVE)

Durchführung: April 2012

Im Auftrag der Gilead Sciences GmbH, München

Stand: 07.05.2012

Seite 1 von 37

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	3
1 Ergebnisse und Vergleich der Meta-Analysen mit und ohne Einschluss der Studie C204	8
2 Charakterisierung der Studienpopulation sowie der Subgruppen zu Studienbeginn	18
3 Ergebnisse und Vergleich der Meta-Analysen mit und ohne Einschluss der Studie C204	24
3.1 Virologisches Ansprechen – RCT	24
3.2 Virologisches Versagen – RCT	25
3.3 RT-Mutationen	26
3.4 CD4-Zellzahl	27
3.5 Lebensqualität – RCT	28
3.6 Sicherheitsbezogene Ereignisse: UE, SUE, Studienabbruch aufgrund UE – RCT	29
3.7 Sicherheitsbezogene Ereignisse: Nervensystem – RCT	32
3.8 Sicherheitsbezogene Ereignisse: Haut – RCT	37

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt virologisches Ansprechen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	24
Abbildung 2: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt virologisches Ansprechen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	24
Abbildung 3: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt virologisches Versagen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	25
Abbildung 4: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt virologisches Versagen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	25
Abbildung 5: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt RT-Mutationen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	26
Abbildung 6: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt RT-Mutationen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	26
Abbildung 7: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl (relativ) gegenüber Baseline aus RCT; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	27
Abbildung 8: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes SF 36D gegenüber Baseline aus RCT; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	28

Abbildung 9: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes SF36, PCS gegenüber Baseline aus RCT; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	28
Abbildung 10: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes MCS gegenüber Baseline aus RCT; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	28
Abbildung 11: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (<i>adverse event</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	29
Abbildung 12: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (<i>adverse event</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48.....	29
Abbildung 13: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis Grad 3 oder 4 (<i>adverse event grade 3 or 4</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	29
Abbildung 14: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) Grad 3 oder 4 (<i>adverse event grade 3 or 4</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	30
Abbildung 15: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit schwerem unerwünschtem Ereignis (<i>serious adverse event</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	30
Abbildung 16: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit schwerem unerwünschtem Ereignis (<i>serious adverse event</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	30
Abbildung 17: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Studienabbruch dauerhaft aufgrund UE (<i>study discontinuation permanent</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-	

RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	31
Abbildung 18: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Studienabbruch dauerhaft aufgrund UE (<i>study discontinuation permanent</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	31
Abbildung 19: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Studienabbruch temporär aufgrund UE (<i>study discontinuation temporary</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	31
Abbildung 20: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit Störungen im Nervensystem nach SOC (<i>nervous system disorder SOC</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	32
Abbildung 21: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit Störungen im Nervensystem nach SOC (<i>nervous system disorder SOC</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	32
Abbildung 22: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit neuropsychiatrischem Ereignis (<i>neuropsychiatric events</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	32
Abbildung 23: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit neuropsychiatrischem Ereignis (<i>neuropsychiatric events</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	33
Abbildung 24: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit Störungen im Nervensystem (<i>nervous system disorder, preferred term</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	33
Abbildung 25: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit Störungen im Nervensystem (<i>nervous system disorder, preferred term</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48	33
Abbildung 26: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit psychiatrischem Ereignis (<i>psychiatric disorder, preferred term</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-	

RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48	34
Abbildung 27: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit psychiatrischem Ereignis (<i>psychiatric disorder, preferred term</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48	34
Abbildung 28: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel (<i>dizziness</i>) aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	34
Abbildung 29: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel (<i>dizziness</i>) aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	35
Abbildung 30: Meta-Analyse für Endpunkt Schlafstörung (<i>sleep disorder</i>) aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	35
Abbildung 31: Meta-Analyse für Endpunkt Schlafstörung (<i>sleep disorder</i>) aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	35
Abbildung 32: Meta-Analyse für Endpunkt Depression aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	36
Abbildung 33: Meta-Analyse für Endpunkt Depression aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	36
Abbildung 34: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit Hautereignissen (<i>skin event, preferred term</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	37
Abbildung 35: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit Hautereignissen (<i>skin event, preferred term</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit	

Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	37
Abbildung 36: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit Hautausschlag (<i>rash</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	37
Abbildung 37: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit Hautausschlag (<i>rash</i>); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48.....	38

1 Ergebnisse und Vergleich der Meta-Analysen mit und ohne Einschluss der Studie C204

Einzelergebnisse:

Virologische Wirksamkeit

- Die Meta-Analysen zum Vergleich von Rilpivirin und Efavirenz nach 48 Wochen Studiendauer für die Zulassungspopulation (Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) zeigen über C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) eine Gleichwertigkeit von Rilpivirin und Efavirenz hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen (TVLOR, Viruslast < 50 Kopien/ml). Es zeigt sich ein nicht-signifikanter Trend zu Gunsten von Rilpivirin gegenüber Efavirenz mit $RR = 1,05$ [95% KI: 0,99; 1,13] ($p = 0,11$; $I^2 = 0\%$). Durch den Einschluss der Studie C204 (Subgruppen der Zulassungspopulation mit Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in beiden Behandlungsgruppen) ändert sich dieses Ergebnis nur marginal bei identischem $RR = 1,05$ [95% KI: 0,98; 1,12] ($p = 0,14$; $I^2 = 0\%$). (Abbildung 1 und Abbildung 2)
- Für den Endpunkt virologisches Versagen nach 48 Wochen Studiendauer in der Zulassungspopulation (Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) ergibt sich in den Meta-Analysen keine statistisch signifikante Differenz zwischen Behandlungs- und Vergleichsgruppe (Rilpivirin vs. Efavirenz): $RR = 1,77$ [95% KI: 0,67; 4,66]; $p = 0,25$; $I^2 = 0\%$. Auch unter Berücksichtigung der Studie C204 (Subgruppen der Zulassungspopulation mit Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in beiden Behandlungsgruppen) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: $RR = 1,58$ [95% KI: 0,63; 3,98]; $p = 0,33$; $I^2 = 0\%$. (Abbildung 3 und Abbildung 4)
- Das Ereignis einer RT-Mutation nach 48 Wochen Studiendauer wurde für die vorliegende Auswertung neu aufgenommen. Beide Meta-Analysen (mit und ohne Einschluss der Studie C204) zeigen einen nicht signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Werden nur C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) berücksichtigt, ergibt sich ein $RR = 1,70$, 95% KI: 0,87; 3,35 mit $p = 0,12$ und $I^2 = 0\%$. Wird die Studie C204 mit einbezogen, ergeben sich: $RR = 1,61$, 95% KI: 0,83; 3,11 mit $p = 0,16$ und $I^2 = 0\%$. (Abbildung 5 und Abbildung 6)

Immunologische Wirksamkeit

- In Studie C204 lagen Gilead zur **CD4-Zellzahl** keine neuen Daten vor. Daher werden hier zur Vollständigkeit die bereits eingereichten Meta-Analysen aus dem Modul 4 des Dossiers nochmals berichtet.
- Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Vergleichsgruppe (Rilpivirin vs. Efavirenz) hinsichtlich der **relativen Veränderung der CD4-Zellzahl** zur Woche 48 vor. Für die Veränderung der absoluten Zellzahl ergab die

Meta-Analyse aus C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) eine hohe Heterogenität, so dass kein Gesamtschätzer berechnet wurde. (Abbildung 7)

Lebensqualität

- Die Lebensqualität wurde nur in den Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) erfasst; in der Studie C204 wurde dieser Parameter nicht erhoben. Daher liegen für diese Meta-Analysen keine neuen Ergebnisse im Vergleich zum eingereichten Dossier vor, die bekannten Ergebnisse werden nochmals dargestellt:
- Die Meta-Analysen (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) zur Veränderung der Lebensqualität nach SF 6D gegenüber Baseline konnten für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil mit einer SMD 0,21 (95 %-KI: [0,00; 0,41], $p = 0,050$) einen Trend zu Gunsten von Rilpivirin zeigen. Insgesamt lagen jedoch weder für die Subkategorien (*mental and physical component*) noch für den SF 6D statistisch signifikante Differenzen vor. (Abbildung 8 bis Abbildung 10)

Unerwünschte Ereignisse

- Die Meta-Analysen für die Zulassungspopulation unter Einbezug der Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) (Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) zeigten, dass Patienten mit unerwünschten Ereignissen (*adverse event*) unter Rilpivirin etwa gleich häufig beobachtet wurden wie unter Efavirenz. Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (*serious adverse event*) wurden unter Rilpivirin weniger häufig berichtet als unter Efavirenz. Für beide Ereignisse lag jedoch ein nicht-signifikanter Unterschied vor: UE: RR = 1,02; 95 %-KI [0,96; 1,09] $p = 0,45$; SUE: RR = 0,68; 95 %-KI [0,36; 1,28] $p = 0,23$. Diese Einschätzung blieb auch nach Einbezug der Studie C204 (Zulassungspopulation mit zweckmäßiger Vergleichstherapie; Patienten mit Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) in die Meta-Analyse bestehen: UE: RR = 1,02; 95 %-KI [0,96; 1,08] $p = 0,48$; SUE: RR = 0,69; 95 %-KI [0,38; 1,24] $p = 0,21$. Eine Heterogenität wurde in keiner der Analysen beobachtet mit $I^2 = 0$. Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse und schweren unerwünschten Ereignisse basiert auf der MedDRA-Klassifikation Version 11. (Abbildung 11 bis Abbildung 14)
- Die Meta-Analysen unter Einbezug der beiden Studien C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) (Zulassungspopulation mit zweckmäßiger Vergleichstherapie) zeigen für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil signifikant weniger unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 (*adverse event grade 3 or 4*) im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (RR = 0,55; 95 %-KI [0,35; 0,85]; $p = 0,008$). Auswertungen unter Einbezug der Studie C204 ergaben ein vergleichbares Ergebnis: RR = 0,55; 95 %-KI [0,36; 0,84]; $p = 0,006$, $I^2 = 0\%$. Die Gradeinteilung für unerwünschte Ereignisse basiert auf dem DAIDS (2004). (Abbildung 15 und Abbildung 16)
- Die Meta-Analysen über C209 (ECHO) und C215 (THRIVE), (Zulassungspopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000

HIV-1-RNA-Kopien/ml), zu den Studienabbrüchen aufgrund UE zeigten nicht-signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen: Für einen Studienabbruch fand sich ein RR = 0,60 (95 %-KI [0,22; 1,64]; $p = 0,32$; $I^2 = 41\%$). Der Einschluss der Studie C204 (Zulassungspopulation, Sockeltherapie: Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) führt zu keiner Veränderung der grundsätzlichen Aussagen: RR = 0,86 (95 %-KI [0,25; 2,95]; $p = 0,81$; $I^2 = 54\%$). Auch für das Ereignis eines temporären Studienabbruchs liegt ein nicht-signifikanter Unterschied mit Vorteil für Rilpivirin vor: RR = 0,57 (95 %-KI [0,25; 1,29]; $p = 0,18$; $I^2 = 0\%$ (Berechnung auf Basis C209 (ECHO) und C215 (THRIVE), für C204 lagen keine Daten zum temporären Abbruch aufgrund UE vor). (Abbildung 17 bis Abbildung 19)

- Ereignisse, die das Nervensystem betreffen, wurden zum einen gemäß der SOC-Definition (*system organ classification*) ausgewertet; zusätzlich gab es eine Auswertung für neuropsychiatrische Störungen, unterteilt in neurologische und psychiatrische Störungen. Da die Gruppenbildung an der Klassifikation nach DAIDS (2004) orientiert war, ist das Ereignis Fatigue nicht bei den psychiatrischen Ereignissen berücksichtigt, sondern nur in der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse. Alle Auswertungen beruhen auf der Zulassungspopulation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml).
- Für die Anzahl Patienten mit einer Störung im Nervensystem nach SOC (*nervous system disorder, system organ classification*) fand sich in der Meta-Analyse unter Verwendung von C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) ein signifikanter Vorteil für die Behandlungsgruppe unter Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz (RR = 0,68; 95 %-KI [0,55; 0,84] $p = 0,0003$, $I^2 = 0\%$), der sich durch den Einbezug der Studie C204 nicht veränderte: RR = 0,71; 95 %-KI [0,58; 0,86]; $p = 0,0006$, $I^2 = 0\%$. (Abbildung 20 und Abbildung 21)
- Die Anzahl Patienten mit einem neuropsychiatrischen Ereignis (*neuropsychiatric event, preferred term*) war in beiden Analysen unter Rilpivirin signifikant niedriger als unter Efavirenz. Die Auswertung von ECHO und THRIVE zeigt folgende Ergebnisse: RR = 0,68; 95 %-KI [0,57; 0,80] $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$. Die Meta-Analyse unter Einbezug der Studie C204 ergab: RR = 0,67; 95 %-KI [0,57; 0,8]; $p < 0,00001$, $I^2 = 0$. (Abbildung 22 und Abbildung 23)
- Die Tendenz, die für die neuropsychiatrischen Ereignisse beobachtet wurde, fand sich auch für die Anzahl Patienten mit einer Störung des Nervensystems (*nervous system disorder, preferred term*) Die ursprüngliche Analyse unter Verwendung von zwei Studien (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) ergab: RR = 0,58; 95 %-KI [0,47; 0,73] $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$. Die Analyse unter Einbezug der Studie C204 ergab: RR = 0,58; 95 %-KI [0,46; 0,72] $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$). (Abbildung 24 und Abbildung 25)
- Für die Anzahl Patienten mit einem psychiatrischen Ereignis (*psychiatric disorder, preferred term*) war der Unterschied in beiden Analysen nicht signifikant. Unter Verwendung von zwei Studien (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) ergab sich: RR = 0,79; 95 %-KI [0,56; 1,11]; $p = 0,17$; $I^2 = 30\%$; Unter Einbezug der drei möglichen Studien

(C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204) veränderte sich das Ergebnis kaum, die Heterogenität nahm jedoch ab: RR = 0,79; 95 %-KI [0,60; 1,04]; $p = 0,09$; $I^2 = 0\%$. (Abbildung 26 und Abbildung 27)

- Daneben fanden sich unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in der Zulassungspopulation signifikant weniger Patienten mit Schwindelgefühl. (Ursprüngliche Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE)): RR = 0,40; 95 %-KI [0,28; 0,57]; $p < 0,00001$; Neue Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204): RR = 0,39; 95 %-KI [0,27; 0,56]; $p < 0,00001$) im Vergleich zur Gruppe Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. (Abbildung 28 und Abbildung 29)
- Für Patienten mit Schlafstörungen (*sleep disorder*) zeigte sich unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in der Zulassungspopulation nur ein nicht-signifikanter Unterschied: Ursprüngliche Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE)): RR = 0,42; 95 %-KI [0,14; 1,22]; $p = 0,11$; Neue Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204): RR = 0,42; 95 %-KI [0,15; 1,17]; $p = 0,1$, im Vergleich zur Gruppe Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. (Abbildung 30 und Abbildung 31)
- Depressionen traten in der Zulassungspopulation unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zur Gruppe Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil ebenfalls nur mit einem nicht-signifikanten Unterschied auf: Ursprüngliche Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE)): RR = 1,65; 95 %-KI [0,75; 3,67]; $p = 0,22$; Neue Analyse (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204): RR = 1,52; 95 %-KI [0,72; 3,22]; $p = 0,28$. (Abbildung 32 und Abbildung 33)
- Die Meta-Analyse für die Hautereignisse (*skin event, preferred term*) ohne die Studie C204 (nur auf C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) basierend), zeigte einen nicht-signifikanten Unterschied: RR = 0,61; 95 %-KI [0,34; 1,08]; $p = 0,09$; $I^2 = 41\%$. Die Meta-Analyse unter Einbezug aller drei Studien (C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204) für Hautereignisse zeigte einen signifikanten Vorteil für die Anzahl Patienten mit einem Hautereignis bei verminderter Heterogenität: RR = 0,67; 95 %-KI [0,45; 0,98] $p = 0,04$, $I^2 = 0\%$. (Abbildung 34 und Abbildung 35)
- Für das Ereignis Hautausschlag (*rash*) zeigten in der Analyse unter Einbezug von zwei Studien (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) folgende Ergebnisse: RR = 0,31; 95 %-KI [0,12; 0,82]; $p = 0,02$; $I^2 = 55\%$. In der Meta-Analyse mit allen 3 Studien (inklusive C204) ergab sich: RR = 0,36; 95 %-KI [0,18; 0,73] $p = 0,005$, $I^2 = 23\%$. Beide Analysen zeigen somit die signifikante Verminderung der Anzahl Patienten mit Hautausschlag unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil auf. (Abbildung 36 und Abbildung 37)

Tabelle 1: Ergebnisse der Meta-Analysen auf Basis der Zulassungspopulation (Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Patienten mit Ausgangsviruslast HIV \leq 100 000 Kopien/ml) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast HIV \leq 100 000 Kopien/ml) mit den Studien C209 (ECHO)+C215 (THRIVE) bzw. C209 (ECHO)+C215 (THRIVE)+C204

	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) (Modul 4 eingereichtes Dossier)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) (Modul 4 eingereichtes Dossier, RR neu berechnet)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204
Zielgröße	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert
Effektivität			
Virologisches Ansprechen / Ansprechen	OR = 1,54 [0,93; 2,57] p = 0,10 I ² : 0 %	RR = 1,05 [0,99; 1,13] p = 0,11 I ² : 0 %	RR = 1,05 [0,98; 1,12] p-Wert = 0,14 I ² : 0 %
Virologisches Versagen / Failure	OR = 1,81 [0,67; 4,93] p = 0,24 I ² : 0 %	RR = 1,77 [0,67; 4,66] p = 0,25 I ² : 0 %	RR = 1,58 [0,63; 3,98] p-Wert = 0,33 I ² : 0 %
Virologisches Versagen / RT-Mutationen	OR = 1,04 [0,34; 3,16] p = 0,95 I ² : 0 %	RR = 1,70 [0,87; 3,35] p = 0,12 I ² : 0 %	RR = 1,61 [0,83; 3,11] p = 0,16 I ² : 0 %
CD4-Zellzahl (relativ), Veränderung gegenüber Baseline	SMD = -0,04 [-0,21; 0,12] p = 0,61 I ² : 0 %	SMD = -0,04 [-0,21; 0,12] p = 0,61 I ² : 0 %	Keine Daten aus C204 verfügbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität SF36, PCS Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,12 [-0,13; 0,38] p = 0,33 I ² : 34 %	SMD = 0,12 [-0,13; 0,38] p = 0,33 I ² : 34 %	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.
Lebensqualität SF36, MCS Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,05 [-0,15; 0,25] p = 0,60 I ² : 0 %	SMD = 0,05 [-0,15; 0,25] p = 0,60 I ² : 0 %	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.
Lebensqualität SF 6D Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,21 [0,00; 0,42] p = 0,05 I ² : 1 %	SMD = 0,21 [0,00; 0,42] p = 0,05 I ² : 1 %	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.

	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) (Modul 4 eingereichtes Dossier)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) (Modul 4 eingereichtes Dossier, RR neu berechnet)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204
Zielgröße	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert
Sicherheit			
Gesamtrate Pat. mit mind. einem UE (<i>adverse event</i>)	OR = 1,23 [0,72; 2,09] p = 0,45 I ² : 0 %	RR = 1,02 [0,96; 1,09] p = 0,45 I ² : 0 %	RR = 1,08 [0,96; 1,09] p = 0,48 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit mind. einem UE Grad 3 oder 4 (<i>adverse event grade 3 or 4</i>)	OR = 0,50 [0,30; 0,83] p = 0,008 I ² : 0 %	RR = 0,55 [0,35; 0,85] p = 0,008 I ² : 0 %	RR = 0,55 [0,36; 0,84] p = 0,006 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit mind. einem SUE (<i>serious adverse event</i>)	OR = 0,66 [0,33; 1,31] p = 0,23 I ² : 0 %	RR = 0,68 [0,36; 1,28] p = 0,23 I ² : 0 %	RR = 0,69 [0,38; 1,24] p = 0,21 I ² : 0 %
Abbruch, dauerhaft, wegen UE (<i>study discontinuation due to adverse event, permanent</i>)	OR = 0,59 [0,21; 1,67] p = 0,32 I ² : 41 %	RR = 0,60 [0,22; 1,64] p = 0,32 I ² : 41 %	RR = 0,86 [0,25; 2,95] p = 0,81 I ² : 54 %
Abbruch, temporär, wegen UE (<i>study discontinuation due to adverse event, temporary</i>)	OR = 0,56 [0,24; 1,31] p = 0,18 I ² : 0 %	RR = 0,57 [0,25; 1,29] p = 0,18 I ² : 0 %	Keine Daten aus C204 verfügbar.
Gesamtrate Pat. mit Störungen im Nervensystem SOC (<i>nervous system disorder SOC</i>)	OR = 0,53 [0,37; 0,75] p = 0,0003 I ² : 0 %	RR = 0,68 [0,55; 0,84] p = 0,0003 I ² : 0 %	RR = 0,71 [0,58; 0,86] p = 0,0006 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. neuropsychiatrischer Störung (<i>neuropsychiatric event</i>)	OR = 0,53 [0,37; 0,75] p = 0,0003 I ² : 0 %	RR = 0,68 [0,57; 0,80] p = 0,00001 I ² : 0 %	RR = 0,67 [0,57; 0,8] p < 0,00001 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit Störungen des Nervensystems	OR = 0,42 [0,29; 0,60] p < 0,0001	RR = 0,58 [0,47; 0,73] p < 0,00001	RR = 0,58 [0,46; 0,72] p < 0,00001

	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) (Modul 4 eingereichtes Dossier)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) (Modul 4 eingereichtes Dossier, RR neu berechnet)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204
Zielgröße	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert
<i>(nervous system disorder)</i>	I ² : 0 %	I ² : 0 %	I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit psych. Störungen (<i>psychiatric disorder, preferred term</i>)	OR = 0,72 [0,45; 1,16] p = 0,18 I ² : 33 %	RR = 0,79 [0,56; 1,11] p = 0,17 I ² : 30 %	RR = 0,79 [0,60; 1,04] p = 0,09 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit Schwindelgefühl	OR = 0,30 [0,19; 0,47] p < 0,0001 I ² : 0 %	RR = 0,40 [0,28; 0,57] p < 0,00001 I ² : 0 %	RR = 0,39 [0,27; 0,56] p < 0,00001 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. Schlafstörungen (<i>sleep disorder</i>)	OR = 0,41 [0,13; 1,22] p = 0,11 I ² : 0 %	RR = 0,42 [0,14; 1,22] p = 0,11 I ² : 0 %	RR = 0,42 [0,15; 1,17] p = 0,1 I ² : 0 %
Depression	OR = 1,70 [0,74; 3,92] p = 0,21 I ² : 0 %	RR = 1,65 [0,75; 3,67] p = 0,22 I ² : 0 %	RR = 1,52 [0,72; 3,22] p = 0,28 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. Hautereignis (<i>skin event, preferred term</i>)	OR = 0,56 [0,29; 1,06] p = 0,07 I ² : 37 %	RR = 0,61 [0,34; 1,08] p = 0,09 I ² : 41 %	RR = 0,67 [0,45; 0,98] p = 0,04 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit Hautausschlag (<i>rash</i>)	OR = 0,36 [0,15; 0,85] p = 0,02 I ² : 31 %	RR = 0,31 [0,12; 0,82] p = 0,02 I ² : 55 %	RR = 0,36 [0,18; 0,73] p = 0,005 I ² : 23 %

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene auf Basis der Zulassungspopulation (Raltegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast HIV \leq 100 000 Kopien/ml) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast HIV \leq 100 000 Kopien/ml) mit den Studien C209 (ECHO)+C215 (THRIVE) bzw. C209 (ECHO)+C215 (THRIVE)+C204

	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE), RR (Modul 4 eingereichtes Dossier, RR neu berechnet)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) +C204, RR	Ableitung des Ausmaßes
Zielgröße	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	
Effektivität			
Virologisches Ansprechen / Ansprechen	RR = 1,05 [0,99; 1,13] p = 0,11 I ² : 0%	RR = 1,05 [0,98; 1,12] p-Wert = 0,12 I ² : 0%	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Virologisches Versagen / Failure	RR = 1,77 [0,67; 4,66] p = 0,25 I ² : 0%	RR = 1,5 [0,63; 3,98] p-Wert = 0,33 I ² : 0%	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Virologisches Versagen / RT-Mutationen	RR = 1,70 [0,87; 3,35] p = 0,12 I ² : 0%	RR = 1,61 [0,83; 3,11] p = 0,16 I ² : 0%	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
CD4-Zellzahl (relativ), Veränderung gegenüber Baseline	SMD = -0,04 [-0,21; 0,12] p = 0,61 I ² : 0%	Keine Daten aus der Studie C204 verfügbar	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Lebensqualität SF36D, PCS Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,12 [-0,13; 0,38] p = 0,33 I ² : 34%	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Lebensqualität SF36D, MCS Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,05 [-0,15; 0,25] p = 0,60 I ² : 0%	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Lebensqualität SF36D Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,21 [0,00; 0,42] p = 0,05 I ² : 1%	Parameter wurde in der Studie C204 nicht erfasst.	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
Sicherheit			
Gesamtrate Pat. mit mind. einem	RR = 1,02 [0,96; 1,09]	RR = 1,02 [0,96; 1,09]	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt

	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE), RR (Modul 4 eingereichtes Dossier, RR neu berechnet)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204, RR	Ableitung des Ausmaßes
Zielgröße	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	
LJE (<i>adverse event</i>)	p = 0,45 I ² : 0%	p = 0,48 I ² : 0%	
Gesamtrate Pat. mit mind. einem LJE Grad 3 oder 4 (<i>adverse event grade 3 or 4</i>)	RR = 0,55 [0,35; 0,85] p = 0,008 I ² : 0%	RR = 0,55 [0,36; 0,84] p = 0,006 I ² : 0 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schw erwiegende / schwere Nebenwirkungen: KI _s < 0,9 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gesamtrate Pat. mit mind. einem SUE (<i>serious adverse event</i>)	RR = 0,68 [0,36; 1,28] p = 0,23 I ² : 0 %	RR = 0,69 [0,38; 1,24] p = 0,21 I ² : 0 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch, dauerhaft, wegen LJE (<i>study discontinuation due to adverse event, permanent</i>)	RR = 0,60 [0,22; 1,64] p = 0,32 I ² : 41 %	RR = 0,86 [0,25; 2,95] p = 0,81 I ² : 54 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch, temporär, wegen LJE (<i>study discontinuation due to adverse event, temporary</i>)	RR = 0,57 [0,25; 1,29] p = 0,18 I ² : 0 %	Keine Daten aus der Studie C204 verfügbar	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Gesamtrate Pat. mit Störungen im Nervensystem SOC (<i>nervous system disorder SOC</i>)	RR = 0,66 [0,55; 0,84] p = 0,0003 I ² : 0%	RR = 0,71 [0,58; 0,86] p = 0,0006 I ² : 0% Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: KI _s < 0,9 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gesamtrate Pat. neuropsychiatrischer Störung (<i>neuropsychiatric event, preferred term</i>)	RR = 0,68 [0,55; 0,84] p = 0,0003 I ² : 0 %	RR = 0,67 [0,57; 0,8] p < 0,00001 I ² : 0% Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _s < 0,9 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE), RR (Modul 4 eingereichtes Dossier, RR neu berechnet)	C209 (ECHO) + C215 (THRIVE) + C204, RR	Ableitung des Ausmaßes
Zielgröße	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert	
Gesamtrate Pat. mit Störungen des Nervensystems (<i>nervous system disorder</i>)	RR = 0,58 [0,47; 0,73] p < 0,0001 I ² : 0 %	RR = 0,58 [0,46; 0,72] p < 0,0001 I ² : 0 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. KI _s < 0,9 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gesamtrate Pat. mit psych. Störungen (<i>psychiatric disorder, preferred term</i>)	RR = 0,79 [0,56; 1,11] p = 0,17 I ² : 30 %	RR = 0,79 [0,60; 1,04] p = 0,09 I ² : 0 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Gesamtrate Pat. mit Schwindelgefühl	RR = 0,40 [0,28; 0,57] p < 0,0001 I ² : 0 %	RR = 0,39 [0,27; 0,56] p < 0,0001 I ² : 0 %	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _s < 0,8 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gesamtrate Pat. Schlafstörungen (<i>sleep disorder</i>)	RR = 0,42 [0,14; 1,22] p = 0,11 I ² : 0 %	RR = 0,42 [0,15; 1,17] p = 0,1 I ² : 0 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Gesamtrate Pat. Depression	RR = 1,65 [0,75; 3,67] p = 0,22 I ² : 0 %	RR = 1,52 [0,72; 3,22] p = 0,28 I ² : 0 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Gesamtrate Pat. Hautereignis (<i>skin event</i>)	RR = 0,61 [0,34; 1,08] p = 0,09 I ² : 41 %	RR = 0,67 [0,45; 0,98] p = 0,04 I ² : 0 %	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Gesamtrate Pat. mit Hautausschlag (<i>rash</i>)	RR = 0,31 [0,12; 0,82] p = 0,02 I ² : 55 %	RR = 0,36 [0,18; 0,73] p = 0,005 I ² : 23 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _s < 0,8 Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

2 Charakterisierung der Studienpopulation sowie der Subgruppen zu Studienbeginn

Die Angaben zur Baseline-Charakterisierung der Zulassungspopulation für C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) sind in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt finden sich beim Vergleich des Rilpivirin- und Efavirenz-Therapiearms innerhalb der C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) keine besonderen Unterschiede bei Studienbeginn. Auch findet sich in beiden Armen die relativ geringe Anzahl an eingeschlossenen weiblichen StudienteilnehmerInnen innerhalb der C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) wieder. Die geringere Anzahl der ausgewerteten Studienteilnehmer (n) hinsichtlich des Alters im Vergleich zu den übrigen ausgewerteten Charakteristika innerhalb der C215 (THRIVE) in beiden Armen ist darauf zurückzuführen, dass bei 13 Patienten in der Rilpivirin- und bei 6 Patienten in der Efavirenzgruppe keine Angaben zum Alter erhoben wurden und somit nicht ausgewertet werden konnten.

Tabelle 3: C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) Patientencharakteristika zu Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Parameter n (%)	ECHO		THRIVE	
	Rilpivirin N = 346	Efavirenz N = 344	Rilpivirin N = 340	Efavirenz N = 338
Age, years				
n	181	163	94	87
Mean	37.3	35.7	35.9	35.4
Median (Min - Max)	37.0 (20 - 74)	34.0 (19 - 58)	36.5 (20 - 62)	37.0 (19 - 53)
Gender				
Female	49 (27.1)	36 (22.1)	25 (23.4)	26 (28.0)
Male	132 (72.9)	127 (77.9)	82 (76.6)	67 (72.0)
Duration of Known HIV Infection at Screening, years				
n	181	163	107	93
Mean	2.8	2.3	3.3	3.2
Median (Min - Max)	1.3 (0 - 22)	1.2 (0 - 22)	1.9 (0 - 20)	1.9 (0 - 14)
Viral Load, copies/mL				
n	181	163	107	93
Mean	42046.7	41088.4	38988.7	37248.2
Median (Min - Max)	40500.0 (156 - 98600)	35400.0 (1010 - 98200)	33800.0 (1480 - 98500)	31400.0 (1140 - 98000)
CD4+ cells [absolute count], cells/uL				
n	181	163	107	93
Mean	285.0	302.0	298.1	310.4
Median (Min - Max)	261.0 (7 - 888)	284.0 (18 - 757)	287.0 (5 - 744)	294.0 (21 - 857)

Wie in Tabelle 4 zur Charakterisierung der Zulassungspopulation zu Beginn der C204-Studie dargestellt, finden sich beim Vergleich des relevanten Rilpivirin (TMC278 25 mg QD)- und Efavirenz-Therapiearms, abgesehen von der bekannten HIV-Infektionsdauer mit einem Mittelwert von 3,6 Jahren in der Rilpivirin (TMC278 25 mg QD)- und 6,0 Jahren in der Efavirenzgruppe, keine weiteren Unterschiede bei Studienbeginn. Auch in der C204-Studie findet sich sowohl in dem Rilpivirin (TMC278 25 mg QD)- als auch in dem Efavirenz-Therapiearm die relativ geringe Anzahl an eingeschlossenen weiblichen Studienteilnehmerinnen wieder.

Tabelle 4: C204: Charakteristika zu Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Baseline Parameters n (%)	Disease TMC278 25MG QD N = 10	TMC278 75MG QD N = 17	TMC278 150MG QD N = 14	EFAVIRENZ 600MG QD N = 15
Age (years)				
n	10	17	14	15
Mean	34.5	40.1	38.1	34.9
Median (Min - Max)	35.5 (24 - 47)	41.0 (24 - 53)	35.5 (24 - 56)	36.0 (23 - 46)
Gender	10 (100)	17 (100)	14 (100)	15 (100)
Female	2 (20.0)	4 (23.5)	3 (21.4)	2 (13.3)
Male	8 (80.0)	13 (76.5)	11 (78.6)	13 (86.7)
Duration of Known HIV Infection at Screening, years				
n	10	17	14	15
Mean	3.6	4.2	3.0	6.0
Median (Min - Max)	1.9 (0 - 16)	1.8 (0 - 20)	2.4 (0 - 8)	2.8 (0 - 16)
Viral Load, copies/mL				
n	10	17	14	15
Mean	49810.0	35494.1	45627.1	43892.0
Median (Min - Max)	39700.0 (15100 - 97900)	19900.0 (3860 - 95800)	39550.0 (4000 - 93600)	49600.0 (3350 - 96800)
CD4 Cell Count, 10⁶ cells/L				
n	10	17	14	15
Mean	246.6	314.5	249.0	245.7
Median (Min - Max)	256.0 (64 - 445)	308.0 (50 - 758)	244.5 (110 - 412)	222.0 (79 - 451)

In Tabelle 5 sind die Charakteristika der Subgruppe nach Alter von < 55 Jahren und ≥ 55 Jahren zu Beginn von C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) für die Zulassungspopulation dargestellt. Dabei fällt vor allem die relativ kleine Anzahl an Patienten mit einem Alter von ≥ 55 Jahren in beiden Studien auf. Dies könnte auch der Grund für die unterschiedlich hohen Viruslasten und CD4⁺-Zellzahlen bei Studienbeginn innerhalb der C209 (ECHO)-Studie bei der Alterssubgruppe von ≥ 55 Jahren im Rilpivirin- und Efavirenz-Therapiearm sein. Dabei findet sich bei den Patienten mit einem Alter von ≥ 55 Jahren in der Efavirenzgruppe sowohl beim Mittelwert als auch beim Median eine deutlich höhere Viruslast und eine deutlich geringere CD4⁺-Zellzahl im Vergleich zur Rilpivirinegruppe. Wie oben bereits erwähnt wurden innerhalb der C215 (THRIVE)-Studie bei 13 Patienten in der Rilpivirin- und bei 6 Patienten in der Efavirenzgruppe keine Angaben zum Alter erhoben, so dass diese nicht in die Subgruppenauswertung nach Alter aufgenommen werden konnten und daher in der Spalte „Unbekannt“ separat aufgeführt sind.

Tabelle 5: C209 (ECHO) und C215 (THRIVE): Charakteristika der Subgruppen nach Alter (< 55 Jahre, ≥ 55 Jahre) zu Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Parameter	ECHO				THRIVE				
	Rilpivirin		Efavirenz		Rilpivirin			Efavirenz	
	<55	≥55	<55	≥55	<55	≥55	Unk	<55	Unk
Age, years									
n	171	10	157	6	92	2	-	87	-
Mean	36.1	58.2	35.0	56.2	35.3	59.5	-	35.4	-
Median (Min - Max)	36.0 (20 - 54)	56.5 (55 - 74)	34.0 (19 - 53)	56.0 (55 - 58)	35.5 (20 - 54)	59.5 (57 - 62)	-	37.0 (19 - 53)	-
Duration of Known HIV infection at Screening, years									
n	171	10	157	6	92	2	13	87	6
Mean	2.7	3.5	2.3	3.1	3.2	6.2	3.7	3.0	6.0
Median (Min - Max)	1.2 (0 - 22)	2.7 (0 - 11)	1.2 (0 - 22)	1.3 (0 - 9)	1.9 (0 - 20)	6.2 (4 - 8)	2.9 (0 - 12)	1.9 (0 - 12)	4.6 (0 - 14)
Viral Load, copies/mL									
n	171	10	157	6	92	2	13	87	6
Mean	42637.1	31951.0	40031.3	68750.0	38102.3	60050.0	42021.5	37434.5	34546.7
Median (Min - Max)	40800.0 (156 - 98600)	27200.0 (3750 - 88400)	34500.0 (1010 - 98200)	76100.0 (39800 - 94300)	33300.0 (1480 - 98600)	60050.0 (46800 - 73300)	35300.0 (3980 - 94800)	31400.0 (1140 - 98000)	30350.0 (7080 - 63900)
CD4⁺ cells [absolute count], cells/uL									
n	171	10	157	6	92	2	13	87	6
Mean	286.9	252.7	307.9	147.0	305.8	267.0	248.9	307.9	347.0
Median (Min - Max)	261.0 (7 - 888)	259.5 (100 - 457)	286.0 (28 - 757)	127.0 (18 - 257)	288.0 (5 - 744)	267.0 (259 - 275)	238.0 (130 - 348)	289.0 (21 - 857)	328.0 (179 - 522)
Unk - unbekannt									

Wie in Tabelle 6 aufgeführt, lag für die gesamte Zulassungspopulation (Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast HIV-1-RNA \leq 100 000 Kopien/ml) in der C204-Studie das Alter bei $<$ 55 Jahren, so dass eine Gegenüberstellung der Subgruppe nach Alter von $<$ 55 Jahren und \geq 55 Jahren für die Studie C204 nicht möglich ist.

Tabelle 6: C204. Charakteristika der Subgruppen nach Alter ($<$ 55 Jahre, \geq 55 Jahre) Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Baseline Disease Parameters n (%)	< 55 years				>= 55 years
	TMC278 25MG QD N = 10	TMC278 75MG QD N = 17	TMC278 150MG QD N = 13	EFAVIRENZ 600MG QD N = 15	TMC278 150MG QD N = 1
Age (years)					
n	10	17	13	15	1
Mean	34.5	40.1	36.7	34.9	56.0
Median (Min - Max)	35.5 (24 - 47)	41.0 (24 - 53)	35.0 (24 - 52)	36.0 (23 - 46)	56.0 (56 - 56)
Gender					
Female	2 (20.0)	4 (23.5)	2 (15.4)	2 (13.3)	1 (100)
Male	8 (80.0)	13 (76.5)	11 (84.6)	13 (86.7)	0
Duration of Known HIV Infection at Screening, years					
n	10	17	13	15	1
Mean	3.6	4.2	2.7	6.0	6.0
Median (Min - Max)	1.9 (0 - 16)	1.8 (0 - 20)	2.3 (0 - 8)	2.8 (0 - 16)	6.0 (6 - 6)
Viral Load, copies/mL					
n	10	17	13	15	1
Mean	49810.0	35494.1	45844.6	43892.0	42800.0
Median (Min - Max)	39700.0 (15100 - 97900)	19900.0 (3860 - 95800)	36300.0 (4000 - 93600)	49600.0 (3350 - 96800)	42800.0 (42800 - 42800)
CD4 Cell Count, 106 cells/L					
n	10	17	13	15	1
Mean	246.6	314.5	247.9	245.7	263.0
Median (Min - Max)	256.0 (64 - 445)	308.0 (50 - 758)	243.0 (110 - 412)	222.0 (79 - 451)	263.0 (263 - 263)

In Tabelle 7 sind die Charakteristika der Subgruppe nach Geschlecht zu Beginn der C209 (ECHO)- und C215 (THRIVE)-Studie für die Zulassungspopulation mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO dargestellt. Wie oben bereits erwähnt, findet sich die relativ geringe Anzahl an eingeschlossenen weiblichen Studienteilnehmerinnen sowohl in der Rilpivirin- als auch in der Efavirenzgruppe innerhalb der C209 (ECHO)- und C215 (THRIVE)-Studie wieder. Dabei fallen, abgesehen von der kürzeren bekannten HIV-Infektionsdauer bei den Männern im Vergleich zu den Frauen, keine besonderen Unterschiede bei Studienbeginn zwischen den Geschlechtssubgruppen auf.

Tabelle 7: C209 (ECHO) und C215 (THRIVE): Charakteristika der Subgruppen nach Geschlecht zu Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Parameter	ECHO				THRIVE			
	Rilpivirin		Efavirenz		Rilpivirin		Efavirenz	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Age, years								
n	49	132	36	127	23	71	25	62
Mean	36.9	37.4	37.0	35.4	34.9	36.2	35.8	35.3
Median (Min - Max)	35.0 (20 - 74)	37.0 (21 - 59)	34.0 (22 - 55)	35.0 (19 - 58)	33.0 (20 - 62)	37.0 (20 - 57)	36.0 (23 - 49)	37.5 (19 - 53)
Duration of Known HIV Infection at Screening, years								
n	49	132	36	127	25	82	26	67
Mean	3.2	2.6	3.8	1.9	4.2	3.0	4.2	2.9
Median (Min - Max)	1.6 (0 - 15)	1.2 (0 - 22)	2.8 (0 - 22)	0.8 (0 - 22)	2.4 (0 - 20)	1.9 (0 - 15)	4.2 (0 - 11)	1.8 (0 - 14)
Viral Load, copies/mL								
n	49	132	36	127	25	82	26	67
Mean	38048.5	43530.8	28301.1	44713.1	38853.2	39030.0	40764.6	35883.6
Median (Min - Max)	28800.0 (156 - 97600)	42600.0 (3560 - 98600)	24400.0 (1700 - 91200)	39800.0 (1010 - 98200)	27200.0 (1480 - 97700)	34350.0 (1950 - 98500)	34600.0 (7080 - 93100)	29700.0 (1140 - 98000)
CD4+ cells [absolute count], cells/uL								
n	49	132	36	127	25	82	26	67
Mean	282.4	286.0	280.7	308.0	290.6	300.4	282.1	321.4
Median (Min - Max)	241.0 (100 - 888)	272.0 (7 - 879)	280.0 (32 - 431)	286.0 (18 - 757)	282.0 (8 - 580)	287.5 (5 - 744)	258.5 (133 - 543)	306.0 (21 - 857)

In Tabelle 8 sind die Charakteristika der Subgruppe nach Geschlecht zu Beginn der C204-Studie für die Zulassungspopulation mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO dargestellt. Wie oben bereits dargestellt, findet sich auch in der C204-Studie die relativ geringe Anzahl an eingeschlossenen weiblichen Studienteilnehmerinnen sowohl in dem relevanten Rilpivirin (TMC278 25 mg QD)- als auch in dem Efavirenz-Therapiearm wieder. Dies könnte auch der Grund für die relativ niedrige CD4⁺-Zellzahl bei Studienbeginn innerhalb der C204-Studie bei der weiblichen Subgruppe im Efavirenz-Therapiearm sein. Dieser Unterschied ist jedoch aufgrund der niedrigen Subgruppenpopulation von zwei Patienten nicht sehr aussagekräftig. Abgesehen davon finden sich beim Vergleich des relevanten Rilpivirin (TMC278 25 mg QD)- und Efavirenz-Therapiearms keine weiteren Unterschiede zwischen den Geschlechtssubgruppen bei Studienbeginn.

Tabelle 8 C204. Charakteristika der Subgruppen nach Geschlecht zu Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Baseline Disease Parameters	Male				Female			
	TMC278 25MG QD	TMC278 75MG QD	TMC278 150MG QD	EFAVIRENZ 600MG QD	TMC278 25MG QD	TMC278 75MG QD	TMC278 150MG QD	EFAVIRENZ 600MG QD
Age (years)								
n	8	13	11	13	2	4	3	2
Mean	35.0	43.0	37.6	35.2	32.5	30.8	39.7	33.5
Median (Min - Max)	35.5 (24 - 47)	42.0 (32 - 53)	35.0 (24 - 52)	36.0 (23 - 46)	32.5 (27 - 38)	29.0 (24 - 41)	36.0 (27 - 56)	33.5 (27 - 40)
Duration of Known HIV Infection at Screening, years								
n	8	13	11	13	2	4	3	2
Mean	4.1	5.1	2.8	5.7	1.6	1.0	3.7	8.4
Median (Min - Max)	1.9 (0 - 16)	4.0 (0 - 20)	1.5 (0 - 8)	2.5 (0 - 14)	1.6 (0 - 3)	0.5 (0 - 3)	2.7 (2 - 6)	6.4 (1 - 16)
Viral Load, copies/mL								
n	8	13	11	13	2	4	3	2
Mean	54825.0	39376.9	49052.7	45684.6	29750.0	22875.0	33066.7	32240.0
Median (Min - Max)	53100.0 (15100 - 97900)	20800.0 (10000 - 95800)	44700.0 (4000 - 93600)	49600.0 (3350 - 96800)	29750.0 (24300 - 35200)	7520.0 (3860 - 72600)	36300.0 (20100 - 42800)	32240.0 (3480 - 61000)
CD4 Cell Count, 10⁶ cells/L								
n	8	13	11	13	2	4	3	2
Mean	243.4	307.5	251.0	260.2	259.5	337.0	241.7	151.5
Median (Min - Max)	256.0 (64 - 445)	308.0 (50 - 758)	243.0 (110 - 412)	244.0 (79 - 451)	259.5 (200 - 319)	311.5 (107 - 618)	263.0 (176 - 286)	151.5 (87 - 216)

3 Ergebnisse und Vergleich der Meta-Analysen mit und ohne Einschluss der Studie C204

3.1 Virologisches Ansprechen – RCT

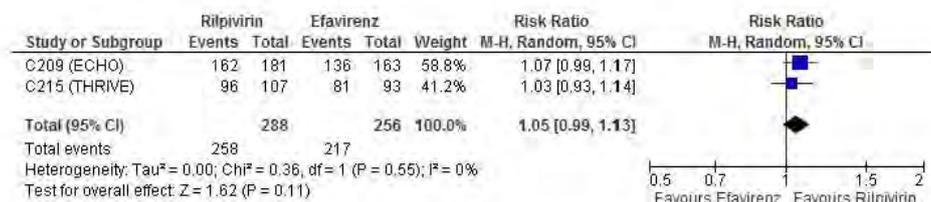


Abbildung 1: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt virologisches Ansprechen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

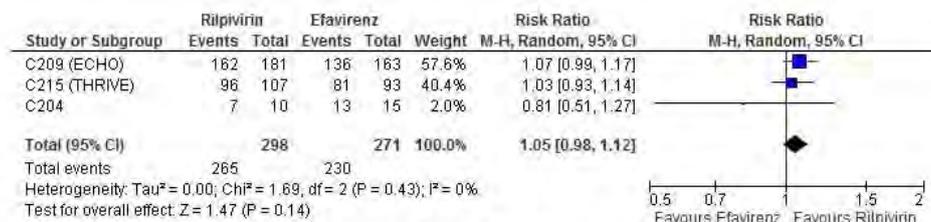


Abbildung 2: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt virologisches Ansprechen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

3.2 Virologisches Versagen – RCT

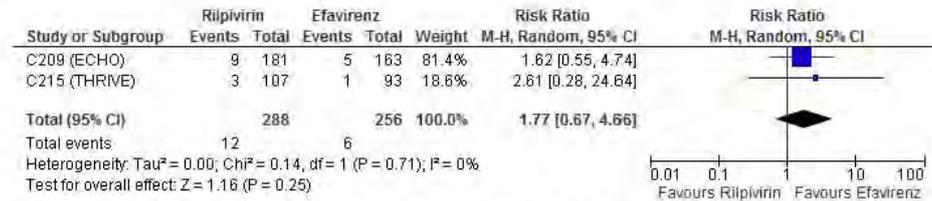


Abbildung 3: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt virologisches Versagen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

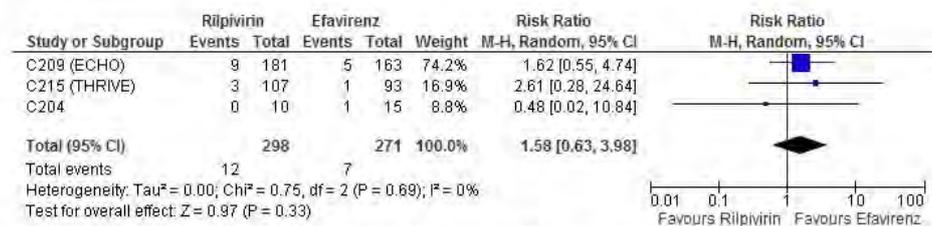


Abbildung 4: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt virologisches Versagen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

3.3 RT-Mutationen

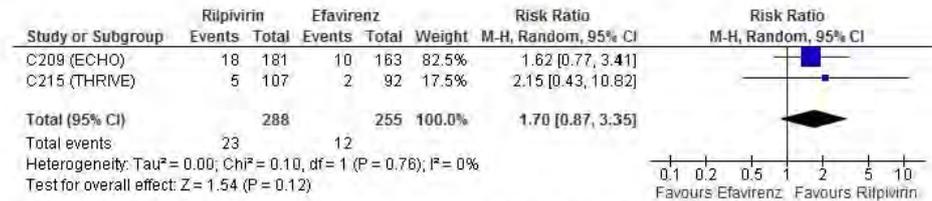


Abbildung 5: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt RT-Mutationen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

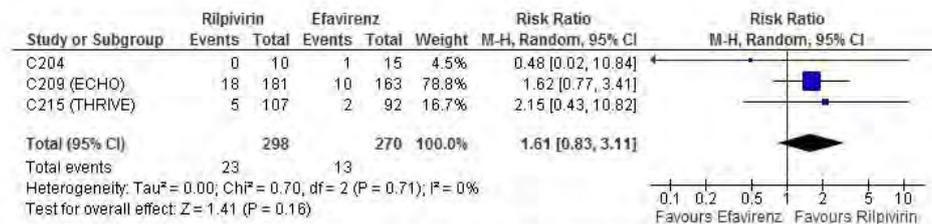


Abbildung 6: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt RT-Mutationen; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

3.4 CD4-Zellzahl

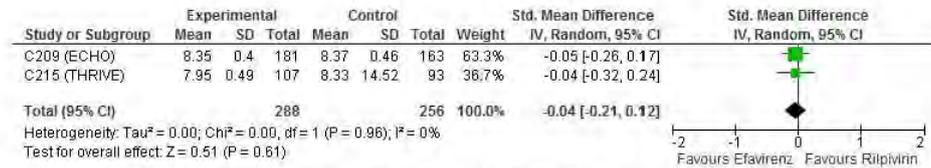


Abbildung 7: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl (relativ) gegenüber Baseline aus RCT; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48

3.5 Lebensqualität – RCT

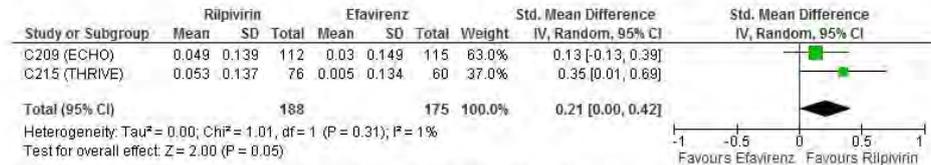


Abbildung 8: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes SF 36D gegenüber Baseline aus RCT; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48

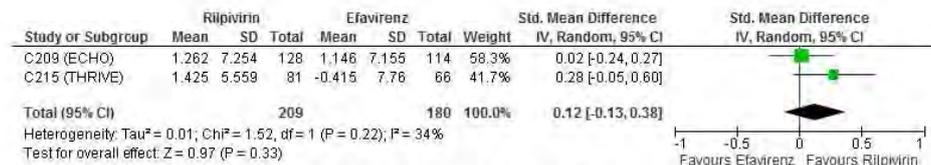


Abbildung 9: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes SF36, PCS gegenüber Baseline aus RCT; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48

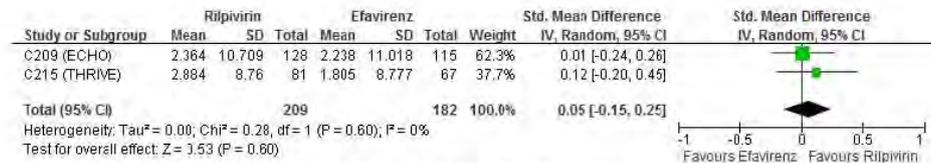


Abbildung 10: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes MCS gegenüber Baseline aus RCT; Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48

3.6 Sicherheitsbezogene Ereignisse: UE, SUE, Studienabbruch aufgrund UE – RCT

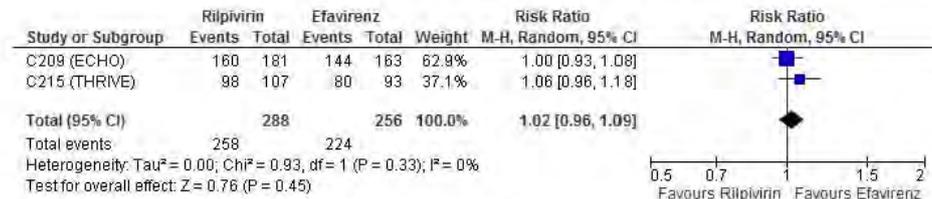


Abbildung 11: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (*adverse event*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48

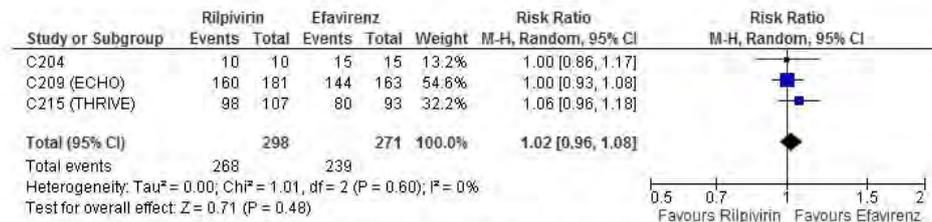


Abbildung 12: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (*adverse event*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48

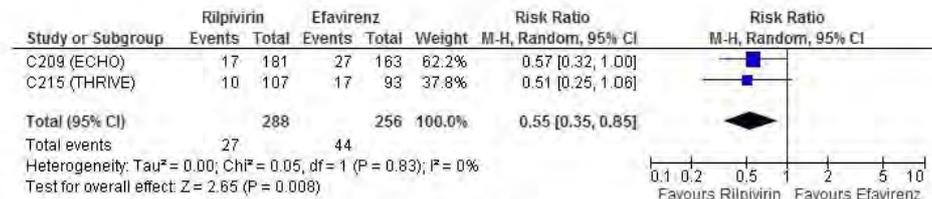


Abbildung 13: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis Grad 3 oder 4 (*adverse event grade 3 or 4*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Woche 48

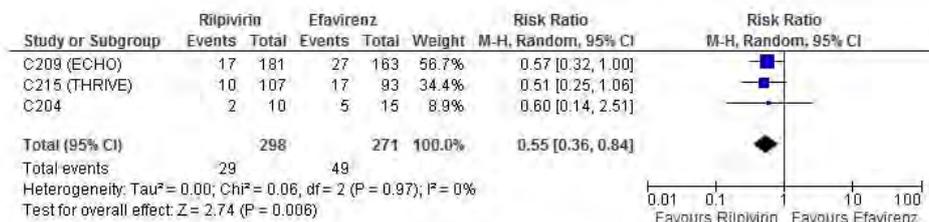


Abbildung 14: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) Grad 3 oder 4 (*adverse event grade 3 or 4*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

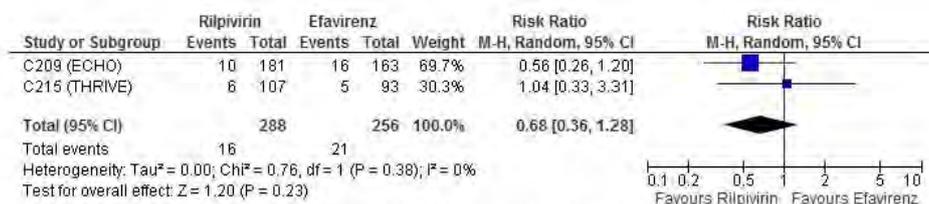


Abbildung 15: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit schwerem unerwünschtem Ereignis (*serious adverse event*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 16: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit schwerem unerwünschtem Ereignis (*serious adverse event*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 17: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Studienabbruch dauerhaft aufgrund UE (*study discontinuation permanent*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 18: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Studienabbruch dauerhaft aufgrund UE (*study discontinuation permanent*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

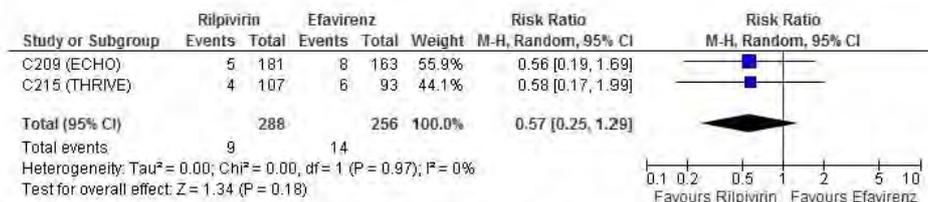


Abbildung 19: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Studienabbruch temporär aufgrund UE (*study discontinuation temporary*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

3.7 Sicherheitsbezogene Ereignisse: Nervensystem – RCT



Abbildung 20: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit Störungen im Nervensystem nach SOC (*nervous system disorder SOC*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

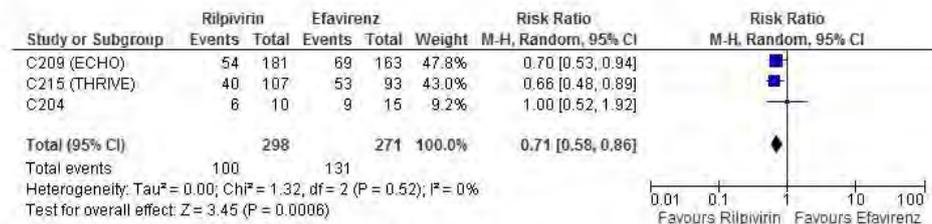


Abbildung 21: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit Störungen im Nervensystem nach SOC (*nervous system disorder SOC*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 22: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit neuropsychiatrischem Ereignis (*neuropsychiatric events*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 23: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit neuropsychiatrischem Ereignis (*neuropsychiatric events*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 24: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit Störungen im Nervensystem (*nervous system disorder, preferred term*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 25: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit Störungen im Nervensystem (*nervous system disorder, preferred term*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

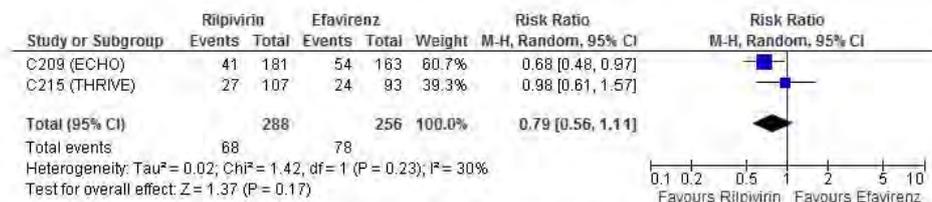


Abbildung 26: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit psychiatrischem Ereignis (*psychiatric disorder, preferred term*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 27: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit psychiatrischem Ereignis (*psychiatric disorder, preferred term*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 28: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel (*dizziness*) aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48



Abbildung 29: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel (*dizziness*) aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

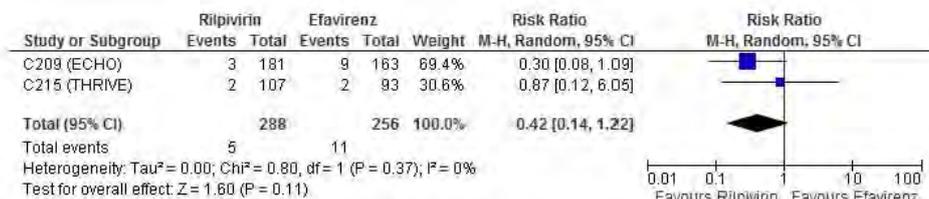


Abbildung 30: Meta-Analyse für Endpunkt Schlafstörung (*sleep disorder*) aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

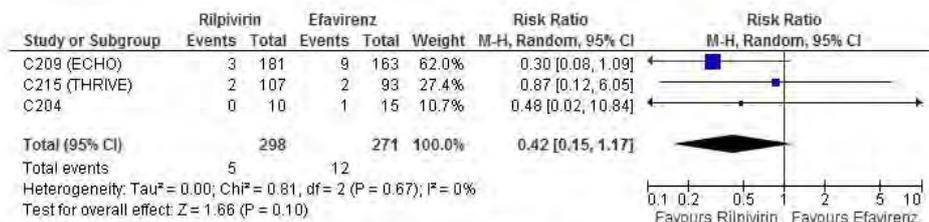


Abbildung 31: Meta-Analyse für Endpunkt Schlafstörung (*sleep disorder*) aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

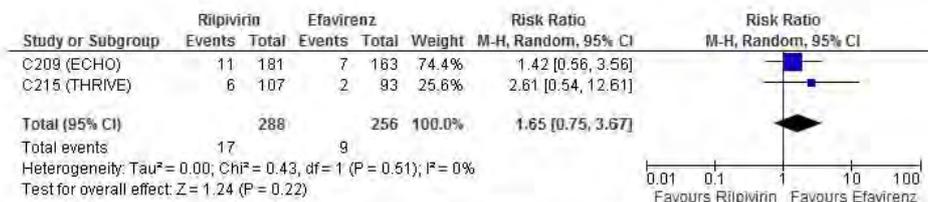


Abbildung 32: Meta-Analyse für Endpunkt Depression aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

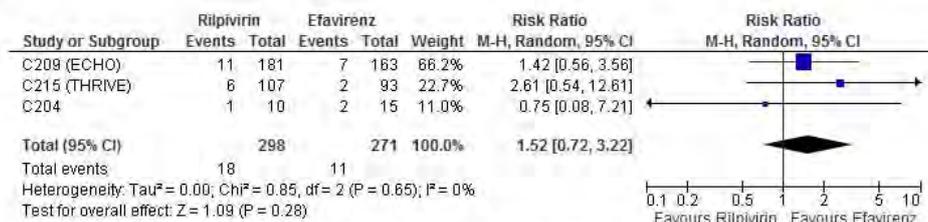


Abbildung 33: Meta-Analyse für Endpunkt Depression aus RCT (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

3.8 Sicherheitsbezogene Ereignisse: Haut – RCT

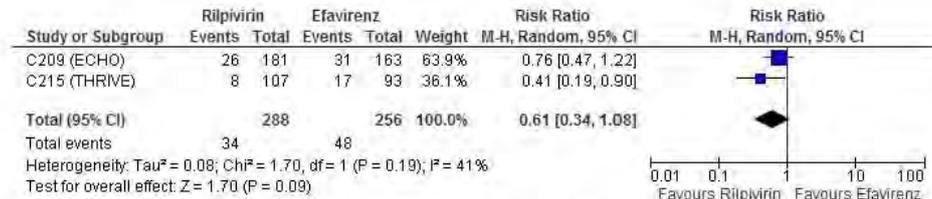


Abbildung 34: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit Hautereignissen (*skin event, preferred term*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

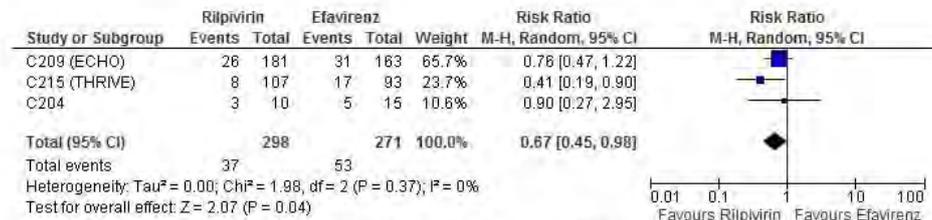


Abbildung 35: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit Hautereignissen (*skin event, preferred term*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

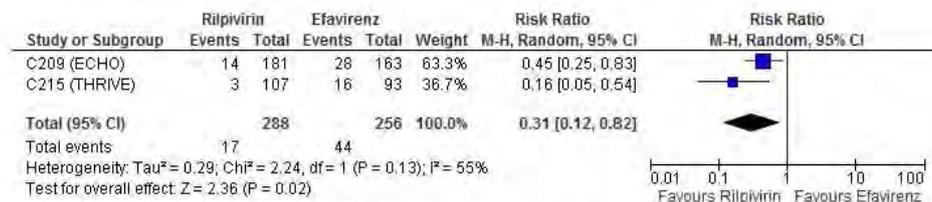


Abbildung 36: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE)) für Endpunkt Patienten mit Hautausschlag (*rash*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

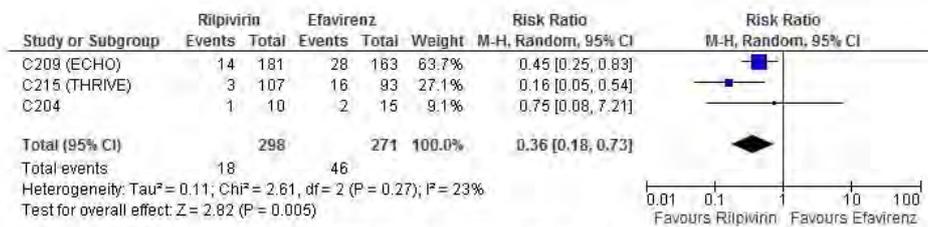


Abbildung 37: Meta-Analyse (C209 (ECHO), C215 (THRIVE), C204) für Endpunkt Patienten mit Hautausschlag (*rash*); Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Woche 48

**Ergebnisse der Subgruppen-Analysen für die
Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-
Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin +
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, für die
Merkmale Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre) und
Geschlecht, Woche 48**

Datenbasis: Zusatzauswertungen für Subgruppen der
Einzelstudien C209 (ECHO), C215 (THRIVE) und C204

Durchführung: April 2012

Im Auftrag der Gilead Sciences GmbH, München

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
1 Ergebnisse und Vergleich der Subgruppenanalysen von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir und Rilpivirin	9
1.1 Virologisches Ansprechen (<i>Virologic response</i>): Subgruppe Alter.....	12
1.2 Virologisches Ansprechen (<i>Virologic response</i>), Subgruppe Geschlecht.....	13
1.3 Virologisches Versagen (<i>Virologic failure</i>): Subgruppe Alter.....	14
1.4 Virologisches Versagen (<i>Virologic failure</i>), Subgruppe Geschlecht.....	15
1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Physische Komponente, Subgruppe Alter.....	16
1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Physische Komponente, Subgruppe Geschlecht.....	17
1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente, Subgruppe Alter.....	18
1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente, Subgruppe Geschlecht.....	19
1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36D, Subgruppe Alter.....	20
1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36D, Subgruppe Geschlecht.....	21
1.11 Unerwünschte Ereignisse (<i>Adverse event</i>): Subgruppe Alter.....	22
1.12 Unerwünschte Ereignisse (<i>Adverse event</i>): Subgruppe Geschlecht.....	23
1.13 Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 (<i>Adverse event, grade 3 or 4</i>): Subgruppe Alter.....	24
1.14 Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 (<i>Adverse event, grade 3 or 4</i>): Subgruppe Geschlecht.....	25
1.15 Schwere unerwünschte Ereignisse (<i>Serious adverse events</i>): Subgruppe Alter.....	26
1.16 Schwere unerwünschte Ereignisse (<i>Serious adverse events</i>): Subgruppe Geschlecht.....	27
1.17 Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (<i>Drop outs due to adverse events</i>), Subgruppe Alter.....	28
1.18 Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (<i>Drop outs due to adverse events</i>), Subgruppe Geschlecht.....	29
1.19 Störungen im Nervensystem nach SOC (<i>nervous system disorder SOC</i>): Subgruppe Alter.....	30
1.20 Störungen im Nervensystem nach SOC (<i>nervous system disorder, SOC</i>): Subgruppe Geschlecht.....	31
1.21 Neuropsychiatrische Ereignisse (<i>Neuropsychiatric event, preferred term</i>): Subgruppe Alter.....	32
1.22 Neuropsychiatrische Ereignisse (<i>Neuropsychiatric event, preferred term</i>): Subgruppe Geschlecht.....	33
1.23 Störungen im Nervensystem (<i>Nervous system disorders, preferred term</i>): Subgruppe Alter.....	34
1.24 Störungen im Nervensystem (<i>Nervous system disorders, preferred term</i>): Subgruppe Geschlecht.....	35

1.25	Psychiatrische Störungen (<i>psychiatric disorder, preferred term</i>): Subgruppe Alter ..	36
1.26	Psychische Störungen (<i>Psychiatric disorder, preferred term</i>): Subgruppe Geschlecht	37
1.27	Hautereignisse (<i>Skin events, preferred term</i>), Subgruppe Alter	38
1.28	Hautereignisse (<i>Skin event, preferred term</i>), Subgruppe Geschlecht	39
1.29	Patienten mit Dermatitis/Ekzem nach 48 Wochen, Subgruppe Alter	40
1.30	Patienten mit Dermatitis/Ekzem nach 48 Wochen, Subgruppe Geschlecht	41
1.31	Patienten mit Hautausschlag (<i>rash</i>) nach 48 Wochen, Subgruppe Alter	42
1.32	Patienten mit Hautausschlag (<i>Rash</i>) nach 48 Wochen, Subgruppe Geschlecht	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Interaktionstest (p-Werte) auf Endpunktebene in Abhängigkeit von dem Effektmodifikator Geschlecht	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse für Patienten mit virologischem Ansprechen (<50 Kopien/mL) (FDA Algorithmus), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	12
Abbildung 2: Meta-Analyse für Patienten mit virologischem Ansprechen, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	13
Abbildung 3: Meta-Analyse für Patienten mit viralem Versagen (< 50 Kopien/mL) (FDA Algorithmus), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	14
Abbildung 4: Meta-Analyse für Patienten mit viralem Versagen, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	15
Abbildung 5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Physische Komponente (PCS), Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	16
Abbildung 6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Physische Komponente (PCS), Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	17
Abbildung 7: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente (MCS), Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	18
Abbildung 8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente (MCS), Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn Zulassungspopulation	

(Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	19
Abbildung 9: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36D, Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (\leq 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	20
Abbildung 10: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36D, Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	21
Abbildung 11: Meta-Analyse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen (<i>adverse events</i>) nach 48 Wochen, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (\leq 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	22
Abbildung 12: Meta-Analyse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen (<i>adverse event</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	23
Abbildung 13: Meta-Analyse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis Grad 3 oder 3 (<i>adverse event, grade 3 or 4</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (\leq 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	24
Abbildung 14: Meta-Analyse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis Grad 3 oder 3 (<i>adverse event, grade 3 or 4</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	25
Abbildung 15: Meta-Analyse für Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (<i>serious adverse events</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (\leq 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	26
Abbildung 16: Meta-Analyse für Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (<i>serious adverse events</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin +	

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	27
Abbildung 17: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (<i>drop outs due to adverse events</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	28
Abbildung 18: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (<i>drop outs due to adverse events</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	29
Abbildung 19: Meta-Analyse für Störungen im Nervensystem nach SOC (<i>Nervous system disorder SOC</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs- Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	30
Abbildung 20: Meta-Analyse für Störungen im Nervensystem nach SOC (<i>Nervous system disorder, SOC</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs- Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	31
Abbildung 21: Meta-Analyse für Patienten mit neuropsychiatrischem Ereignis (<i>neuropsychiatric event, preferred term</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	32
Abbildung 22: Meta-Analyse für Patienten mit neuropsychiatrischen Ereignissen (<i>neuropsychiatric event, preferred term</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	33
Abbildung 23: Meta-Analyse für Patienten mit Störungen im Nervensystem (<i>nervous system disorders, preferred term</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	34
Abbildung 24: Meta-Analyse für Patienten mit Störungen im Nervensystem (<i>nervous system disorders, preferred term</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin +	

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	35
Abbildung 25: : Meta-Analyse für Patienten mit Psychiatrischem Ereignis (<i>psychiatric disorder, preferred term</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	36
Abbildung 26: Meta-Analyse für Patienten mit psychiatrischer Störung (<i>psychiatric disorder, preferred term</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs- Viruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	37
Abbildung 27: Meta-Analyse für Patienten mit Hautereignissen (<i>Skin events, preferred term</i>) nach 48 Wochen, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	38
Abbildung 28: Meta-Analyse für Patienten mit Hautereignissen (<i>Skin events, preferred term</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs- Viruslast ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	39
Abbildung 29: Meta-Analyse für Patienten mit Dermatitis/Ekzem, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1- RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	40
Abbildung 30: Meta-Analyse für Patienten mit Dermatitis/Ekzem, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1- RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	41
Abbildung 31: Meta-Analyse für Patienten mit Hautausschlag (<i>rash</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1- RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤55 Jahre versus >55 Jahre), Woche 48.....	42
Abbildung 32: Meta-Analyse für Patienten mit Hautausschlag (<i>Rash</i>), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100 000 HIV-1- RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48.....	43

1 Ergebnisse und Vergleich der Subgruppenanalysen von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir und Rilpivirin

Ergebnisse der nachträglich durchgeführten Subgruppen-Analysen

Im Rahmen der Stellungnahme werden aufgrund der substantiellen Kritik des IQWiG an den fehlenden weiteren Subgruppen-Auswertungen umfangreiche Subgruppen-Auswertungen nachgeliefert, die Gilead zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers (13. Januar 2012) noch nicht vorlagen. Diese ergaben jedoch keine Belege für eine Effektmodifikation durch Alter und Geschlecht in der Eviplera®-Zulassungspopulation (Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml). (Details zu den Auswertungen siehe (7))

Daten zur Charakterisierung der Subgruppen pro Studie zu Studienbeginn wurden ebenfalls erhoben. (Details siehe (8))

Die Studien waren auch nach verschiedenen Kriterien stratifiziert:

- C209: Viruslast zu Studienbeginn ($\leq 100\,000$; $> 100\,000$ bis $\leq 500\,000$ und $> 500\,000$ Kopien/mL)
- C215: Viruslast zu Studienbeginn ($\leq 100\,000$; $> 100\,000$ bis $\leq 500\,000$ und $> 500\,000$ Kopien/ml) und Sockeltherapie (Abacavir/Lamivudin, Azidothymidin/Lamivudin, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)
- C204: Region (Region 1: Asien, Süd Afrika, Uganda, Region 2: Europa, USA, Russland, and Region 3: Latein Amerika) und die Sockeltherapie mit dem gewählten NRTI (Azidothymidin/Lamivudin oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil).

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der nachträglich durchgeführten Subgruppenanalyse von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil dargestellt:

Die neu durchgeführten Subgruppenanalysen für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil auf der Basis der Zulassungspopulation (Patienten mit Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) für alle Endpunkte ergab keinen Beleg für eine signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und den Merkmalen Alter bzw. Geschlecht. Dies bestätigt die Ergebnisse der Analysen auf der Ebene der Studienpopulation, in der ebenfalls kein Effekt bzgl. des Geschlechts gesehen wurde.

Die Subgruppenbildung nach dem Merkmal Alter (Alter < 55 Jahre; Alter ≥ 55 Jahre) führte zu stark unterschiedlich verteilten Fallzahlen (532 Patienten < 55 Jahre, 18 Patienten ≥ 55 Jahre). In einer von drei Studien kamen keine über 55-jährigen vor (C 204) und in einer Studie (C215 kamen nur 2 über 55-jährige Patienten vor, die sich jedoch beide in der Rilpivirin-Gruppe befanden. In der Studie C215 (THRIVE) waren zudem für 19 Patienten keine Daten zum Alter verfügbar (*missing values*). Aufgrund dieser Datenlage war es rein mathematisch nicht möglich, Effektschätzer für die Studien C215 und C204 zu berechnen

und es konnten keine verlässlichen Ergebnisse aus der Interaktion des Merkmals „Alter“ abgeleitet werden.

Die nachfolgende Tabelle berichtet daher nur die Interaktionswerte für die Subgruppenauswertung nach dem Geschlecht.

Tabelle 1: Interaktionstest (p-Werte) auf Endpunktebene in Abhängigkeit von dem Effektmodifikator Geschlecht

	p-Wert für Interaktion Geschlecht (Männer vs. Frauen)
Endpunkt	
Effektivität	
Virologisches Ansprechen / Ansprechen	0,18
Virologisches Versagen / Failure	0,64
Lebensqualität	
Lebensqualität SF36, PCS Veränderung gegenüber Baseline	0,76
Lebensqualität SF36, MCS Veränderung gegenüber Baseline	0,96
Lebensqualität SF 6D Veränderung gegenüber Baseline	0,46
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (<i>adverse events</i>)	0,75
Gesamtrate Pat. mit mind. einem UE Grad 3 oder 4 (<i>adverse event grade 3 or 4</i>)	0,48
Schwere unerwünschte Ereignisse (<i>serious adverse events</i>)	0,39
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (<i>study discontinuation due to adverse event</i>)	0,75
Störungen im Nervensystem (<i>nervous system disorder, system organ classification</i>)	0,54
Neuropsychiatrische Ereignisse (<i>neuropsychiatric event, preferred term</i>)	0,54
Störungen im Nervensystem (<i>nervous system disorder, preferred term</i>)	0,42

Psychiatrisches Ereignis (<i>psychiatric disorder, preferred term</i>)	0,83
Hautereignisse (<i>skin event, preferred</i>)	0,53
Patienten mit Dermatitis/Ekzem	0,41
Hautausschlag (<i>rash</i>)	0,57

Ergebnis: Vergleich der Subgruppenanalysen von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Rilpivirin (C209 + C215 + C204)

Die Ergebnisse der Subgruppen-Analysen (Eviplera[®]) wurden mit den Ergebnissen der Subgruppenauswertung der Nutzenbewertung (IQWiG) des Rilpivirin-Dossiers (Edurant[®]) verglichen (der direkte Vergleich mit dem Rilpivirin-Dossier war nicht möglich, da ursprünglich nur Odds Ratios statt Relative Risiken, wie in der Nutzenbewertung, berechnet wurden). Für beide Subgruppenauswertungen lagen Analysen vor, die auf der gleichen Vorgehensweise beruhen: einem Modell mit zufälligen Effekten und Interaktionstests mittels einer Q-Statistik. Vorab lässt sich festhalten, dass die dem Rilpivirin-Dossier und dem Eviplera[®]-Dossier zugrunde liegenden Zulassungs- und damit Bewertungspopulationen unterschiedlich waren: Während die Rilpivirin-Zulassungspopulation Patienten mit Rilpivirin in Kombination mit einer variablen Sockeltherapie mit einer Ausgangsviruslast HIV-1-RNA $\leq 100\,000$ Kopien/ml einschließt, umfasst die Eviplera[®]-Zulassungspopulation lediglich eine Subgruppe der Rilpivirin-Zulassungspopulation, nämlich die Patientengruppe, die Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erhalten hatte.

Die Subgruppenanalyse des Rilpivirin-Dossiers ergab beim virologischem Ansprechen einen Beleg (p-Wert=0,048) für unterschiedliche Effekte bei Männern und Frauen. Im direkten Vergleich dazu liefert die hier vorliegende Subgruppenauswertung von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera[®]-Dossier) mit einem p-Wert von 0,18 lediglich einen schwachen Hinweis auf eine Interaktion. Außerdem geht aus der Meta-Analyse hervor, dass bei Männern, die mit Rilpivirin behandelt wurden, ein größerer Anteil ein virologisches Ansprechen zeigte, als bei Frauen, die Efavirenz erhielten. Das Ergebnis der Meta-Analyse war für die Subgruppe der Männer statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität vor. Bei der Subgruppe der Frauen sind keine statistisch signifikanten Effektschätzer zu beobachten.

1.1 Virologisches Ansprechen (*Virologic response*): Subgruppe Alter

Hinsichtlich des „virologischen Ansprechens“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

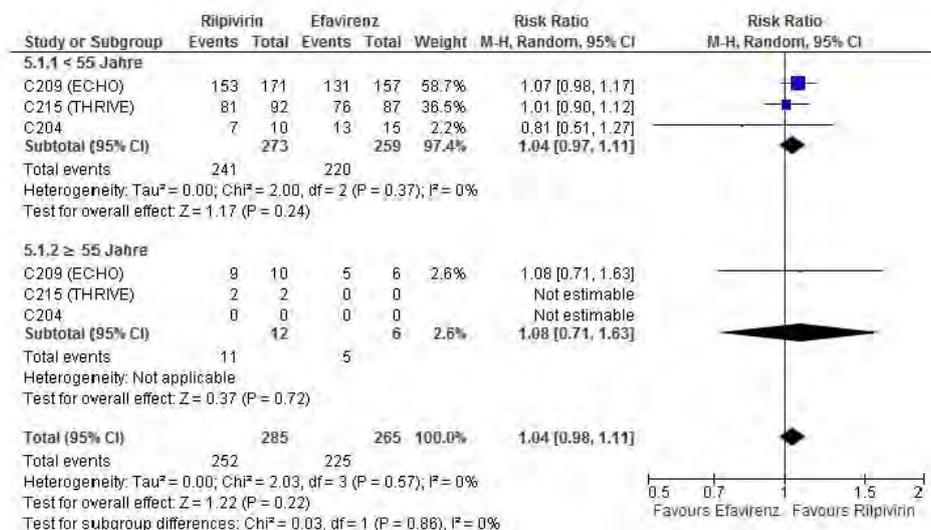


Abbildung 1: Meta-Analyse für Patienten mit virologischem Ansprechen (< 50 Kopien/mL) (FDA Algorithmus), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.2 Virologisches Ansprechen (*Virologic response*), Subgruppe Geschlecht

In Bezug auf das „Virologische Ansprechen“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,18$; $I^2 = 43,5\%$); es kann lediglich ein Hinweis auf eine Interaktion konstatiert werden. Außerdem geht aus der Meta-Analyse hervor, dass bei Männern, die mit Rilpivirin behandelt wurden, ein größerer Anteil ein virologisches Ansprechen zeigen, als bei Männern die Efavirenz erhielten. Das Ergebnis der Meta-Analyse war für die Subgruppe der Männer statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität vor. Bei der Subgruppe der Frauen sind keine statistisch signifikanten Effektschätzer zu beobachten.

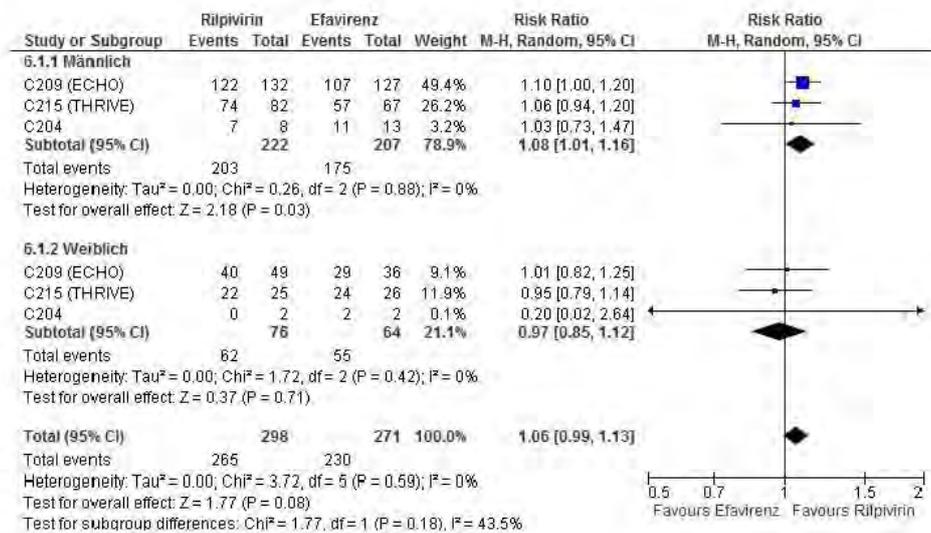


Abbildung 2: Meta-Analyse für Patienten mit virologischem Ansprechen, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.3 Virologisches Versagen (*Virologic failure*): Subgruppe Alter

Hinsichtlich des „virologischen Versagens“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl kein Effektschätzer für die Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ berechnet werden können.

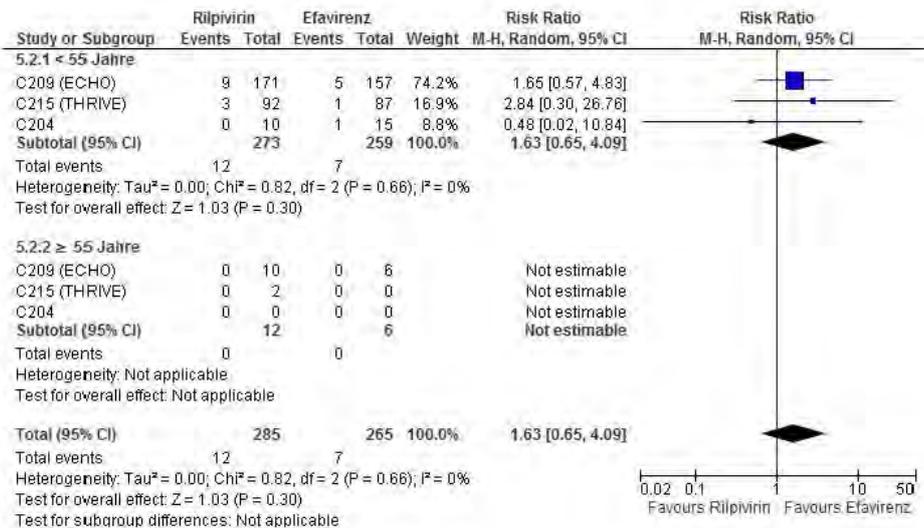


Abbildung 3: Meta-Analyse für Patienten mit viralem Versagen (< 50 Kopien/mL) (FDA Algorithmus), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.4 Virologisches Versagen (*Virologic failure*), Subgruppe Geschlecht

In Bezug auf das „Virologische Versagen“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,64$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

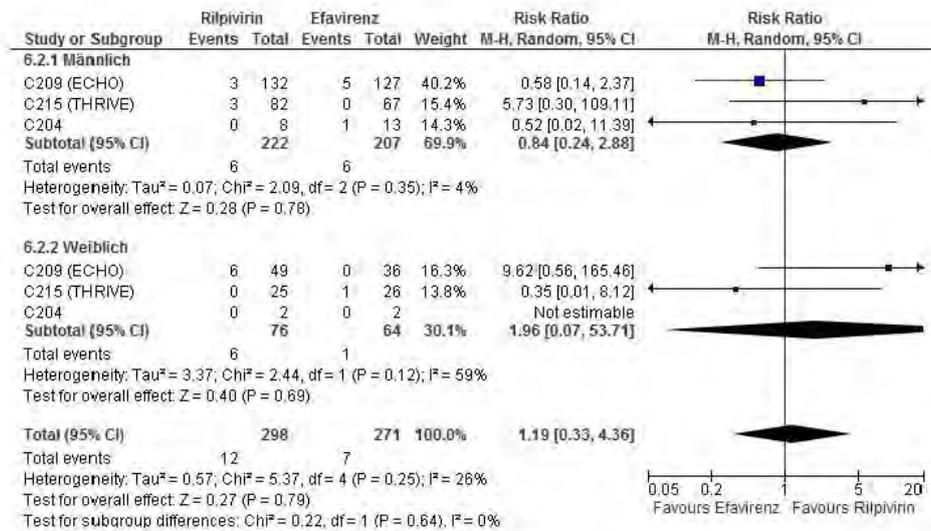


Abbildung 4: Meta-Analyse für Patienten mit viralem Versagen, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Physische Komponente, Subgruppe Alter

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zwei Komponenten des Fragebogens SF36 ausgewertet, sowie der SF36D. In diese Analysen gingen nur die Studien ECHO und THRIVE ein, da in der Studie Phase-2b-C204 die Lebensqualität nicht erfasst wurde. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

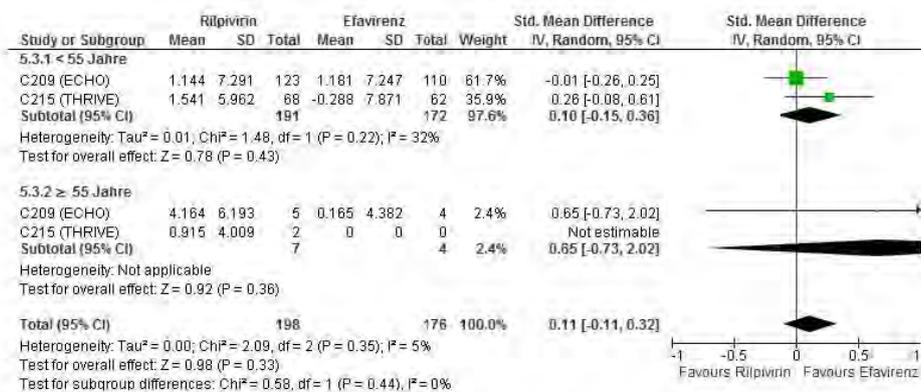


Abbildung 5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Physische Komponente (PCS), Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Physische Komponente, Subgruppe Geschlecht

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Physische Komponente, liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,76$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

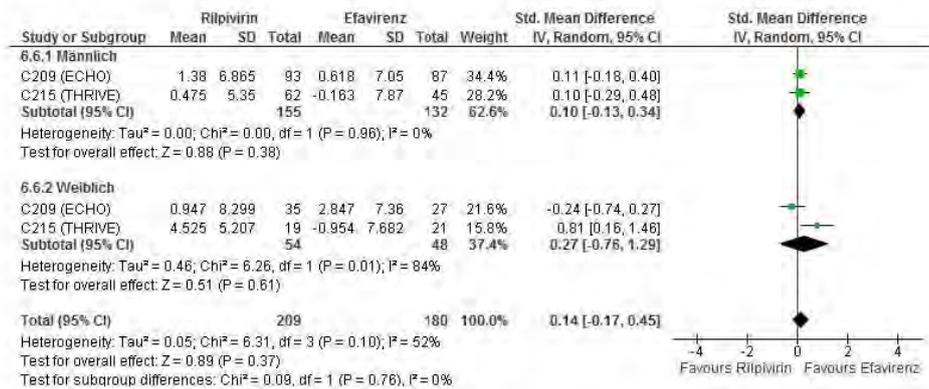


Abbildung 6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Physische Komponente (PCS), Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente, Subgruppe Alter

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente, ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

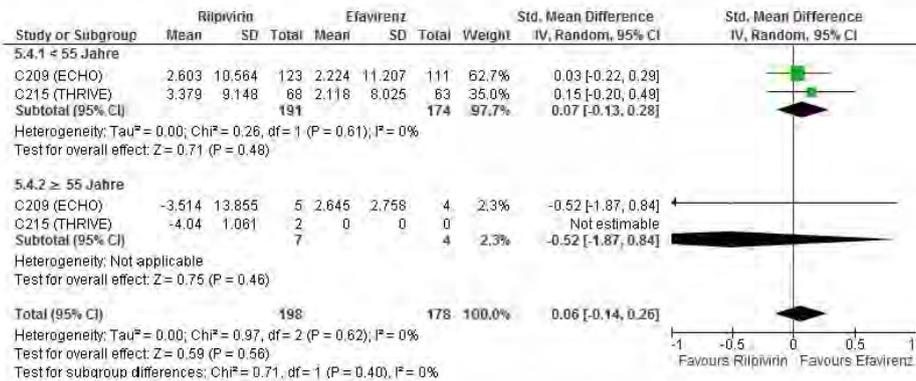


Abbildung 7: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente (MCS), Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente, Subgruppe Geschlecht

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente, liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,96$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

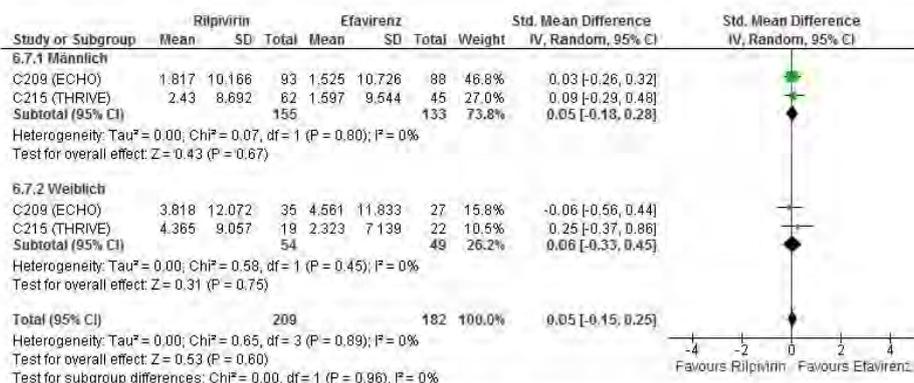


Abbildung 8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36 Mentale Komponente (MCS), Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36D, Subgruppe Alter

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, SF36D, ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

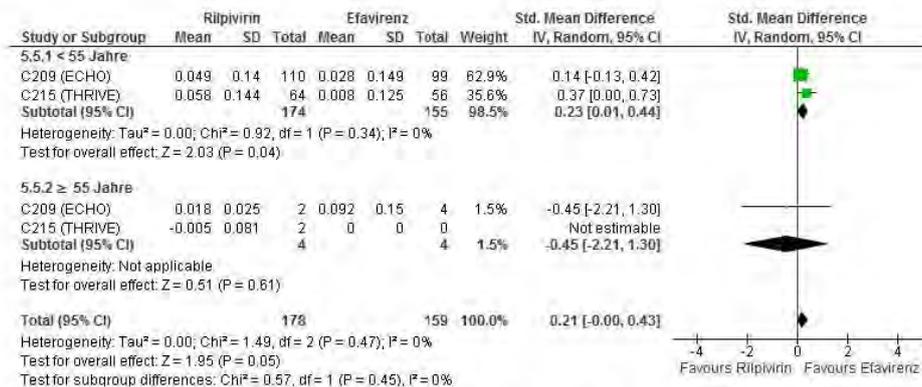


Abbildung 9: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36D, Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36D, Subgruppe Geschlecht

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36D, liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,46$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

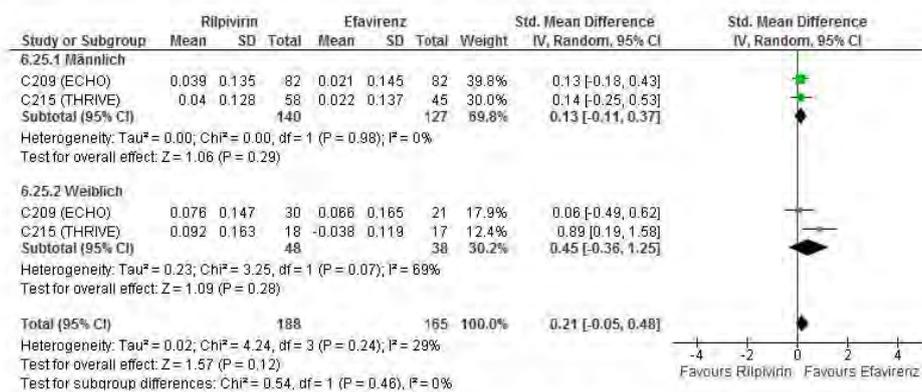


Abbildung 10: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF36D, Mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.11 Unerwünschte Ereignisse (Adverse event): Subgruppe Alter

Hinsichtlich der „unerwünschten Ereignisse“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

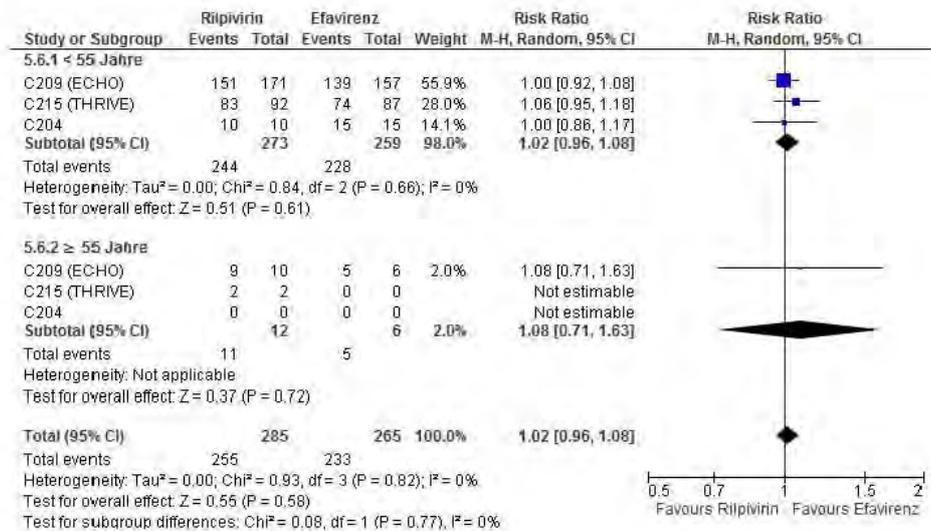


Abbildung 11: Meta-Analyse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen (*adverse events*) nach 48 Wochen, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.12 Unerwünschte Ereignisse (*Adverse event*): Subgruppe Geschlecht

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,75$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

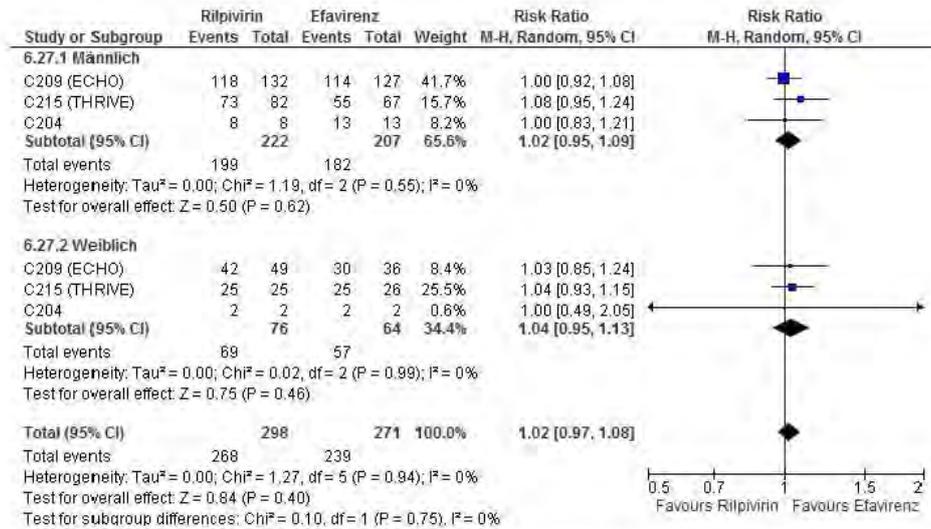


Abbildung 12: Meta-Analyse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen (*adverse event*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

**1.13 Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 (Adverse event, grade 3 or 4):
Subgruppe Alter**

Hinsichtlich der „unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder 4“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

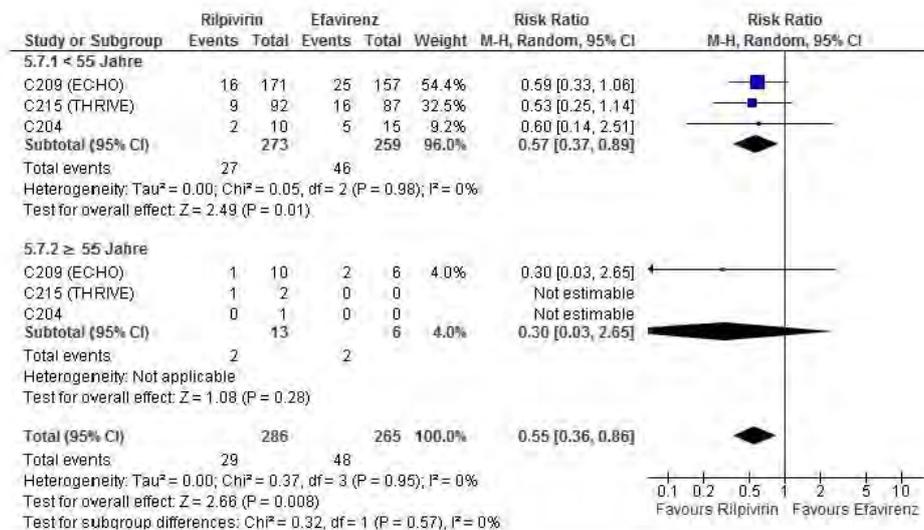


Abbildung 13: Meta-Analyse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis Grad 3 oder 4 (*adverse event, grade 3 or 4*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Ralpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

**1.14 Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 (Adverse event, grade 3 or 4):
Subgruppe Geschlecht**

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,48$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

Die Schweregrade der unerwünschten Ereignisse wurden auf Basis der DAIDS-Klassifikation eingeteilt:

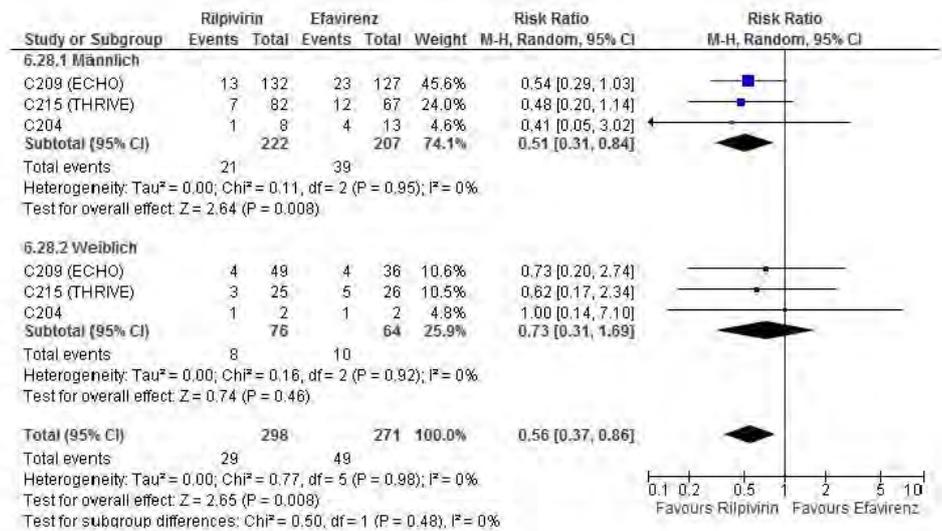


Abbildung 14: Meta-Analyse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis Grad 3 oder 3 (*adverse event, grade 3 or 4*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.15 Schwere unerwünschte Ereignisse (*Serious adverse events*): Subgruppe Alter

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse ergeben sich kein Beleg auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

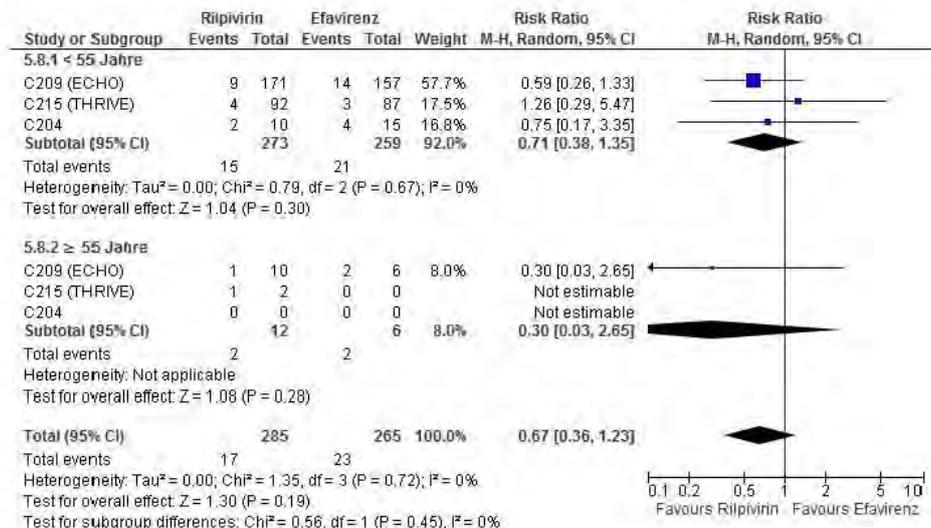


Abbildung 15: Meta-Analyse für Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (*serious adverse events*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.16 Schwere unerwünschte Ereignisse (*Serious adverse events*): Subgruppe Geschlecht

Hinsichtlich der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,39$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

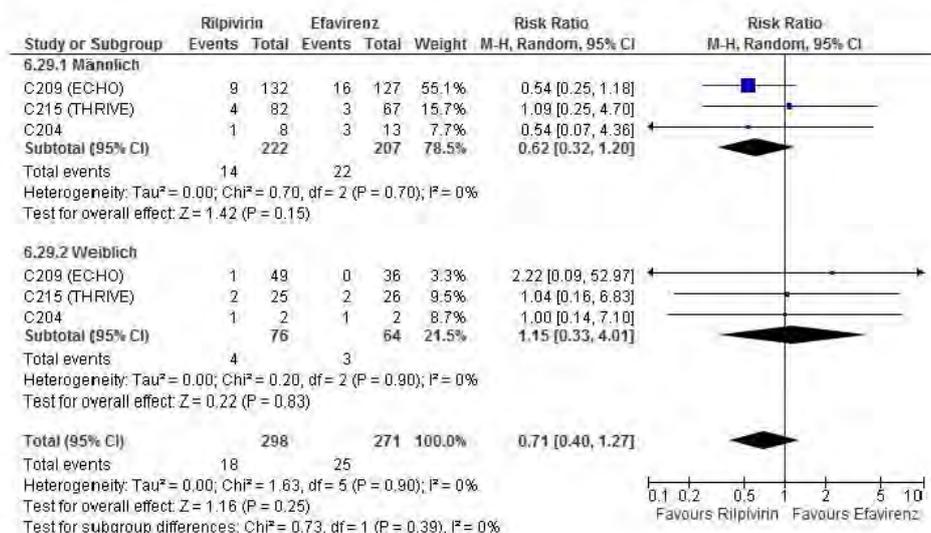


Abbildung 16: Meta-Analyse für Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (*serious adverse events*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.17 Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (*Drop outs due to adverse events*), Subgruppe Alter

Hinsichtlich des „Studienabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen (*Drop outs due to adverse events*)“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

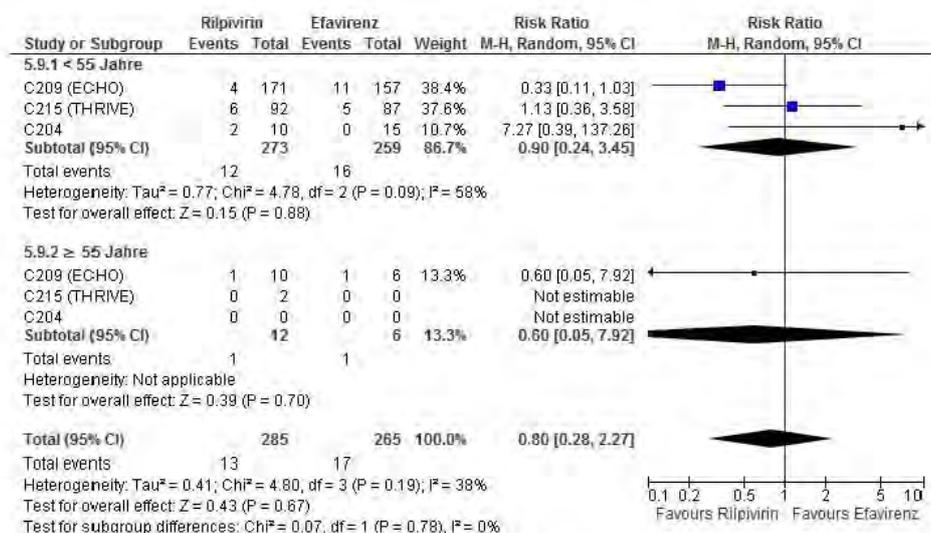


Abbildung 17: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (*drop outs due to adverse events*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.18 Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (*Drop outs due to adverse events*), Subgruppe Geschlecht

Hinsichtlich des „Studienabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen (*Drop outs due to adverse events*)“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,75$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

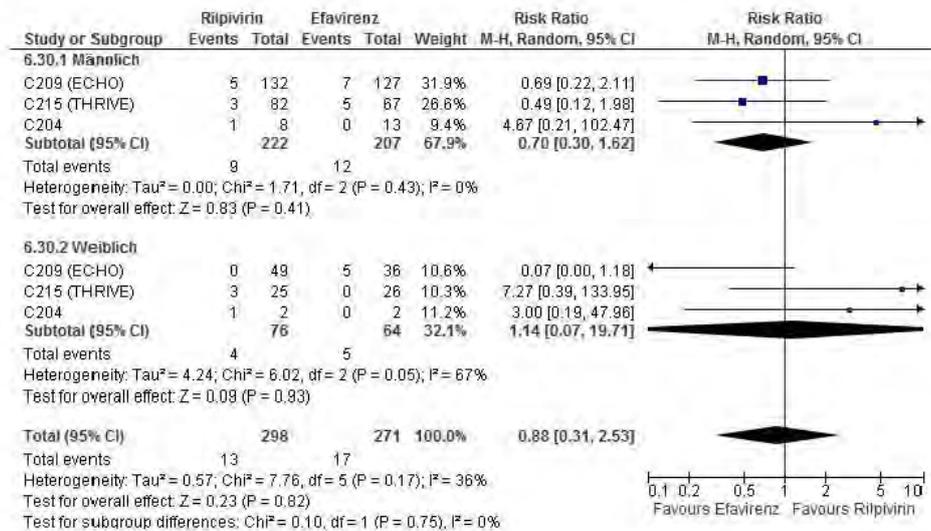


Abbildung 18: Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (*drop outs due to adverse events*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

**1.19 Störungen im Nervensystem nach SOC (*nervous system disorder SOC*):
Subgruppe Alter**

Hinsichtlich der „Nervensystem nach SOC (*nervous system disorder SOC*)“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

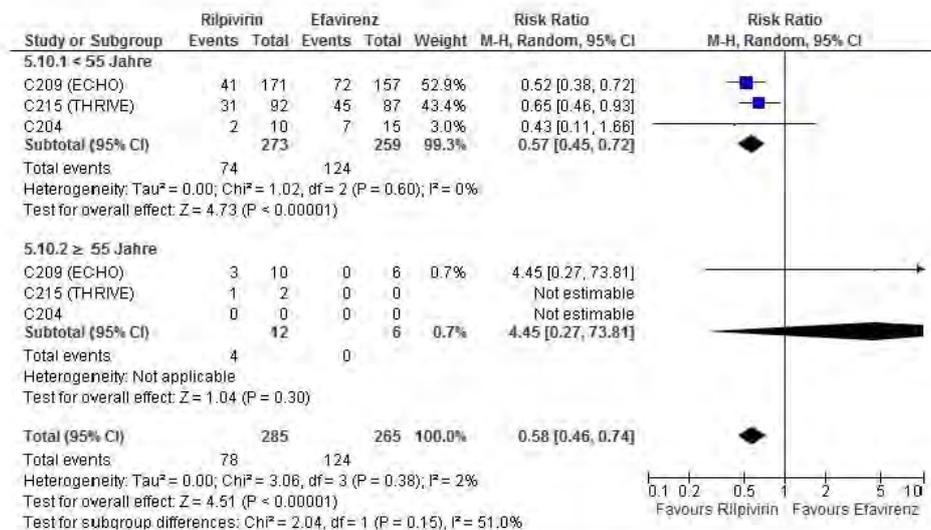


Abbildung 19: Meta-Analyse für Störungen im Nervensystem nach SOC (*Nervous system disorder SOC*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

**1.20 Störungen im Nervensystem nach SOC (*nervous system disorder, SOC*):
Subgruppe Geschlecht**

Für die Anzahl Patienten mit „Störungen im Nervensystem nach SOC (*nervous system disorder SOC*)“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,54$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

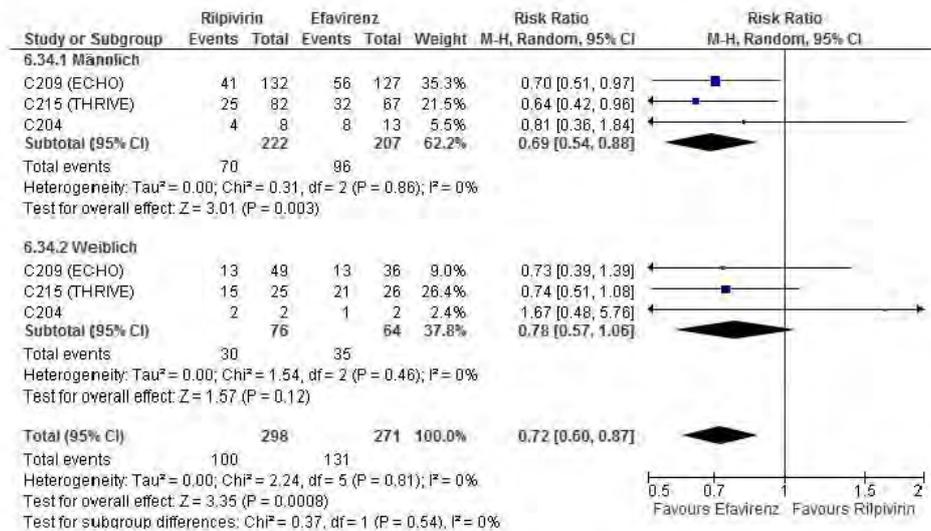


Abbildung 20: Meta-Analyse für Störungen im Nervensystem nach SOC (*Nervous system disorder, SOC*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

**1.21 Neuropsychiatrische Ereignisse (*Neuropsychiatric event, preferred term*):
Subgruppe Alter**

Hinsichtlich der „Neuropsychiatrischen Ereignisse (*Neuropsychiatric event, preferred term*)“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

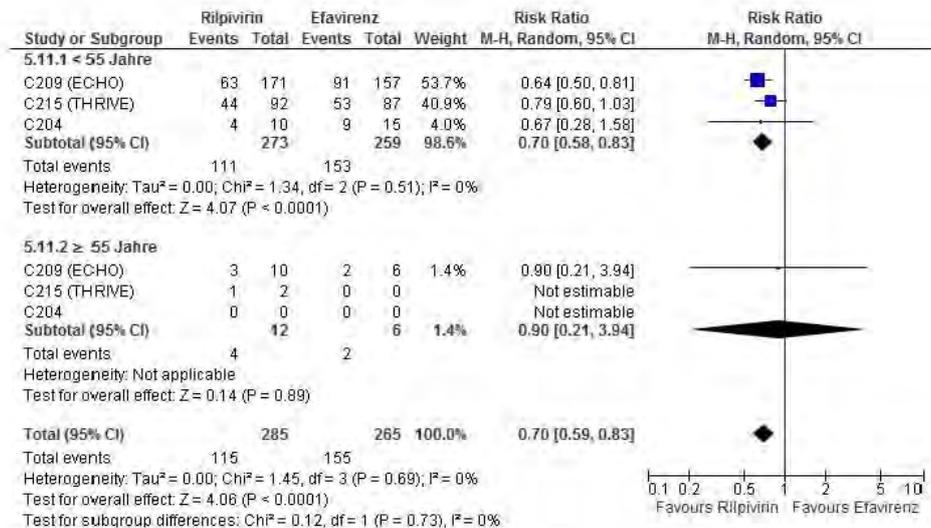


Abbildung 21: Meta-Analyse für Patienten mit neuropsychiatrischem Ereignis (*neuropsychiatric event, preferred term*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

**1.22 Neuropsychiatrische Ereignisse (*Neuropsychiatric event, preferred term*):
Subgruppe Geschlecht**

Hinsichtlich der „Neuropsychiatrischen Ereignisse“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,54$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass eine Behandlung mit Rilpivirin bei Männern das Risiko für ein neuropsychiatrisches Ereignis im Vergleich zu Efavirenz vermindert. Dieses Ergebnis ist hoch signifikant und es lag keine Heterogenität vor. Das Ergebnis der Frauen dagegen war nicht signifikant.

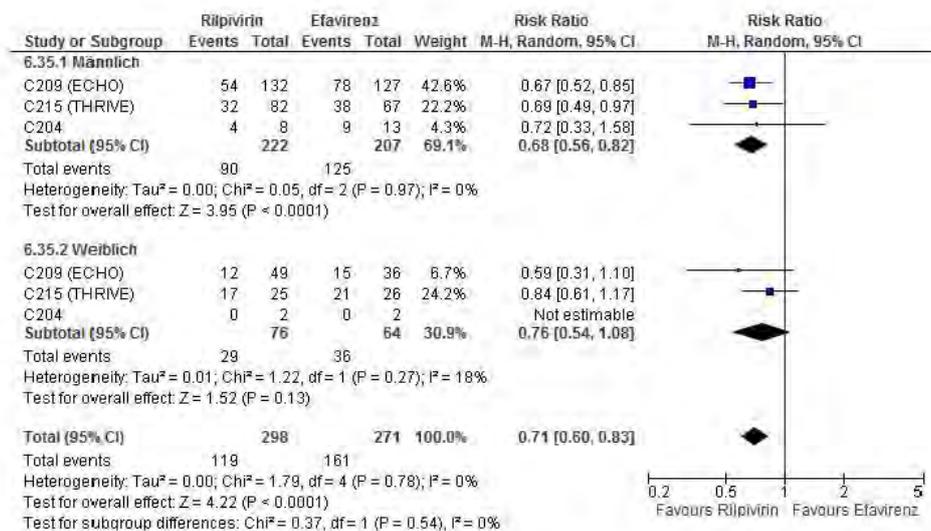


Abbildung 22: Meta-Analyse für Patienten mit neuropsychiatrischen Ereignissen (*neuropsychiatric event, preferred term*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

**1.23 Störungen im Nervensystem (Nervous system disorders, preferred term):
Subgruppe Alter**

Hinsichtlich der „Störungen im Nervensystem (Nervous system disorders, preferred term)“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

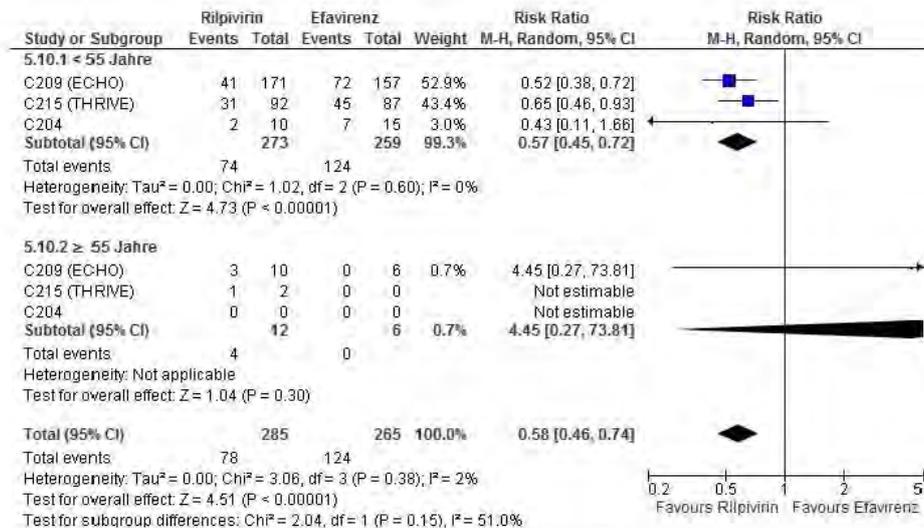


Abbildung 23; Meta-Analyse für Patienten mit Störungen im Nervensystem (*nervous system disorders, preferred term*). Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

**1.24 Störungen im Nervensystem (*Nervous system disorders, preferred term*):
Subgruppe Geschlecht**

Hinsichtlich der „Störungen im Nervensystem (*Nervous system disorders, preferred term*)“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,42$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass eine Behandlung mit Rilpivirin bei Männern das Risiko für Störungen im Nervensystem im Vergleich zu Efavirenz vermindert. Dieses Ergebnis ist hoch signifikant und es lag keine Heterogenität vor. Das Ergebnis der Frauen verfehlt mit einem p-Wert von 0,05 nur knapp die Signifikanz.

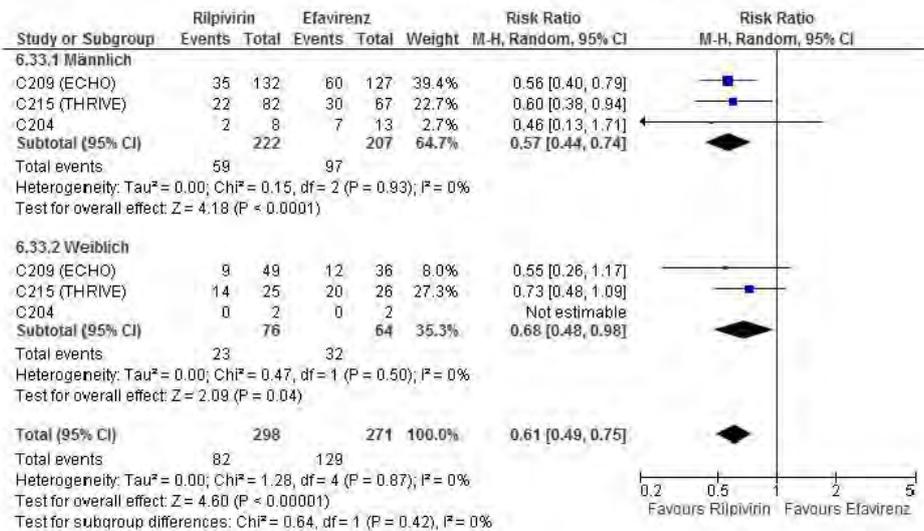


Abbildung 24: Meta-Analyse für Patienten mit Störungen im Nervensystem (*nervous system disorders, preferred term*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.25 Psychiatrische Störungen (*psychiatric disorder, preferred term*): Subgruppe Alter

Hinsichtlich der „Psychiatrischen Störungen (*psychiatric disorder*)“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

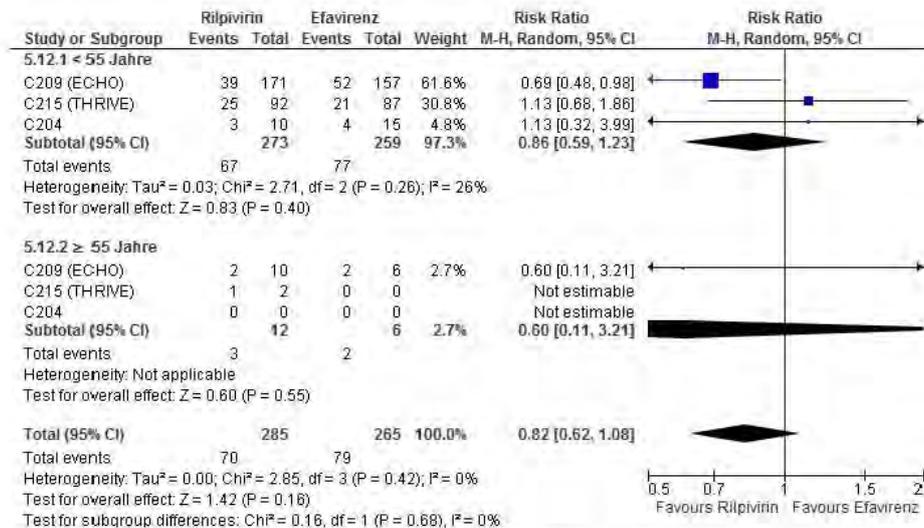


Abbildung 25: : Meta-Analyse für Patienten mit Psychiatrischem Ereignis (*psychiatric disorder, preferred term*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.26 Psychische Störungen (*Psychiatric disorder, preferred term*): Subgruppe Geschlecht

Hinsichtlich der „Psychischen Störungen (psychiatric disorder)“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,83$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

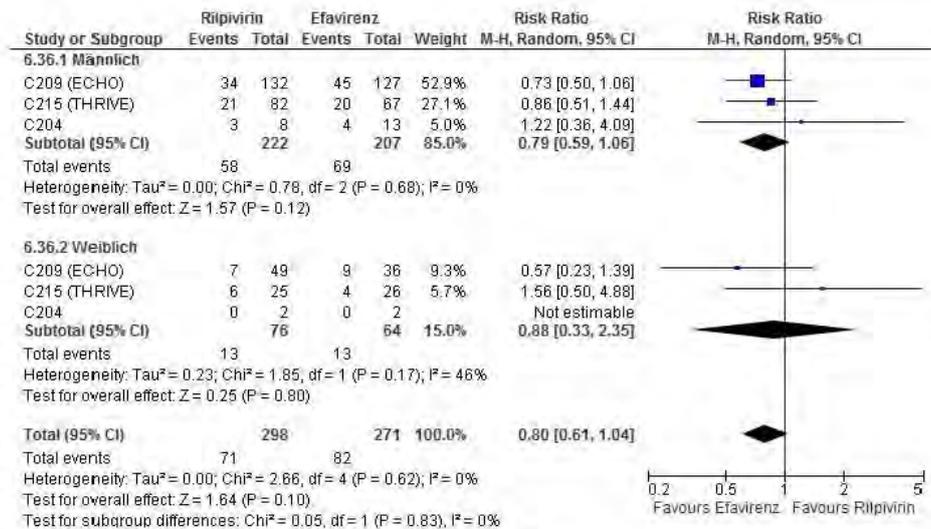


Abbildung 26: Meta-Analyse für Patienten mit psychiatrischer Störung (*psychiatric disorder, preferred term*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.27 Hautereignisse (*Skin events, preferred term*), Subgruppe Alter

Hinsichtlich des „Hautereignisse (*skin events, preferred term*)“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

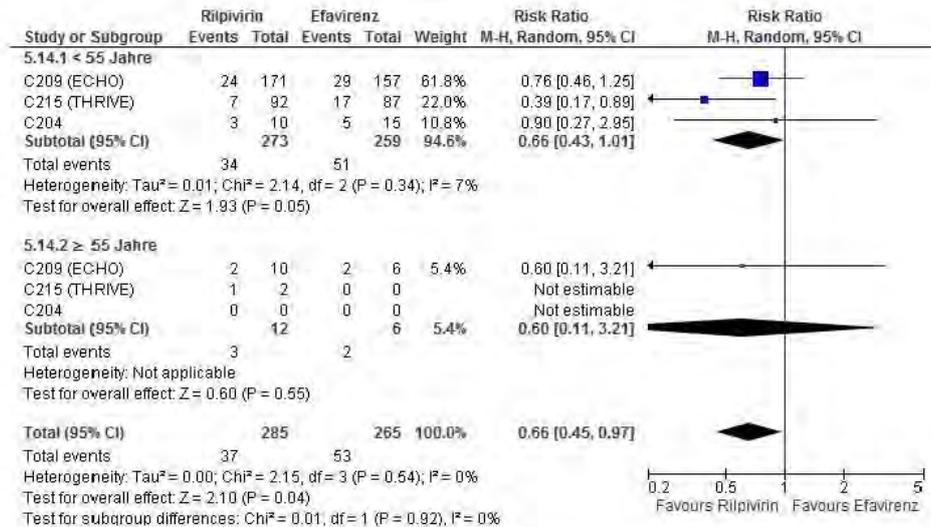


Abbildung 27: Meta-Analyse für Patienten mit Hautereignissen (*Skin events, preferred term*) nach 48 Wochen, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.28 Hautereignisse (*Skin event, preferred term*), Subgruppe Geschlecht

Hinsichtlich der „Hautereignisse (*skin events, preferred term*)“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,53$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

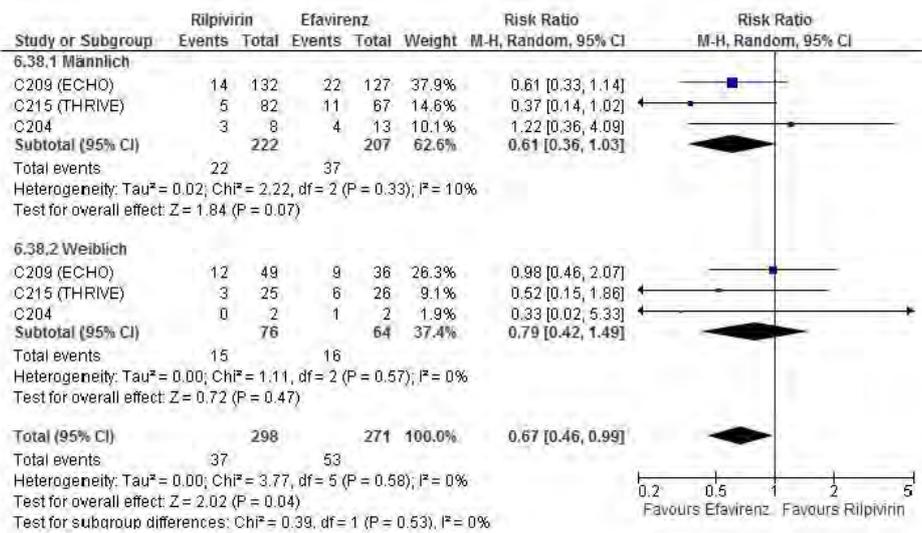


Abbildung 28: Meta-Analyse für Patienten mit Hautereignissen (*Skin events, preferred term*). Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil. Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.29 Patienten mit Dermatitis/Ekzem nach 48 Wochen, Subgruppe Alter

Hinsichtlich der „Dermatitis“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

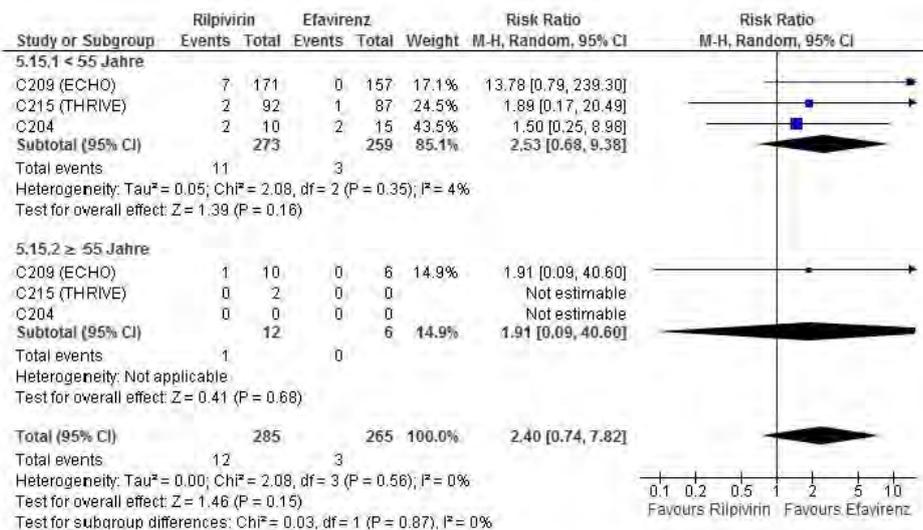


Abbildung 29: Meta-Analyse für Patienten mit Dermatitis/Ekzem, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.30 Patienten mit Dermatitis/Ekzem nach 48 Wochen, Subgruppe Geschlecht

Hinsichtlich der „Dermatitis“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,41$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer und Frauen nicht statistisch signifikant ist.

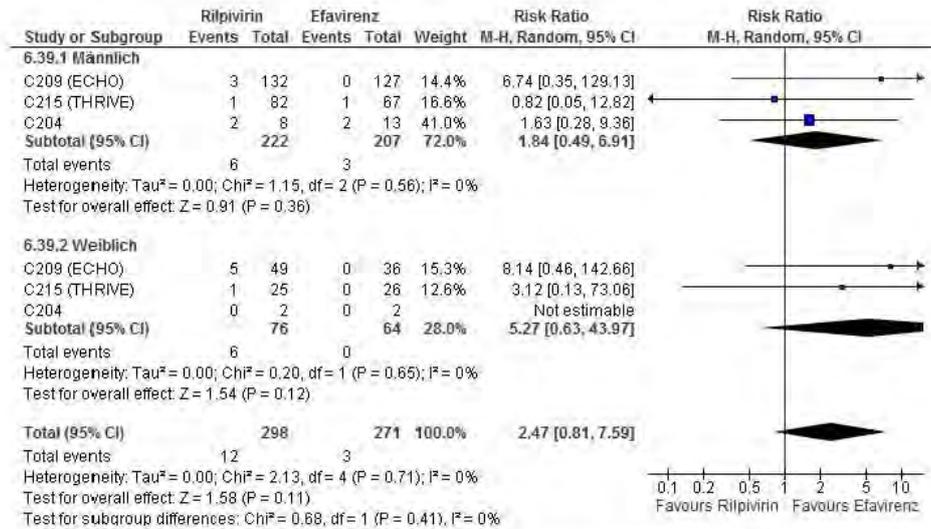


Abbildung 30: Meta-Analyse für Patienten mit Dermatitis/Ekzem, Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

1.31 Patienten mit Hautausschlag (*rash*) nach 48 Wochen, Subgruppe Alter

Hinsichtlich des „Hautausschlags (*rash*)“ ergeben sich keine Belege auf eine Interaktion durch das Alter. Aus diesen Daten können keine verlässlichen Ergebnisse für eine Interaktion gewonnen werden, da aufgrund der kleinen Fallzahl das Konfidenzintervall der Subgruppe „Patienten ≥ 55 Jahre“ das der Subgruppe „Patienten < 55 Jahre“ vollständig überdeckt.

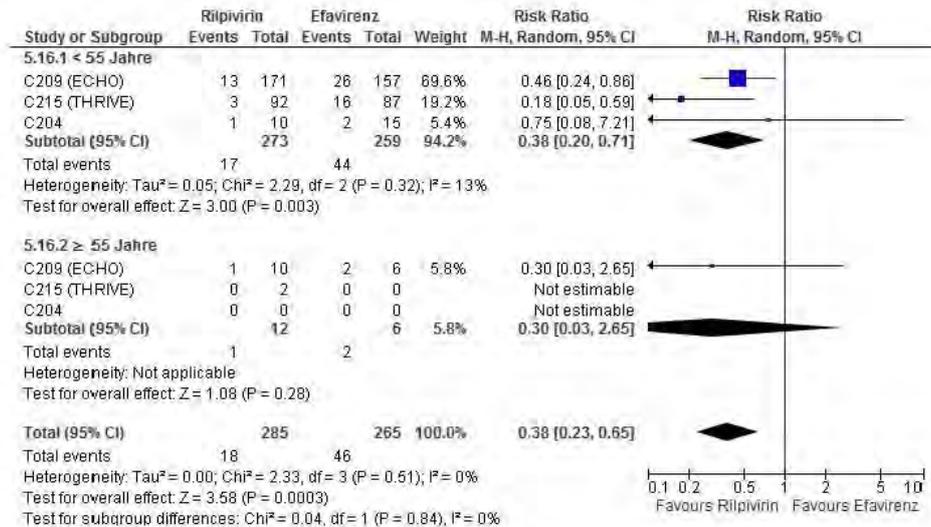


Abbildung 31: Meta-Analyse für Patienten mit Hautausschlag (*rash*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Subgruppe Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre), Woche 48

1.32 Patienten mit Hautausschlag (Rash) nach 48 Wochen, Subgruppe Geschlecht

Hinsichtlich des „Hautausschlags (*rash*)“ liefert ein Interaktionstest auf das Geschlecht keinen Beleg für eine Interaktion (Interaktionstest: $p = 0,57$; $I^2 = 0\%$). Die Meta-Analyse ergibt, dass der Effektschätzer der Männer nicht statistisch signifikant ist. (%). Wöhingegen eine Behandlung mit Rilpivirin bei Frauen das Risiko für Hautausschlag im Vergleich zu Efavirenz vermindert. Dieses Ergebnis ist für die subgruppe der Frauen statistisch hochsignifikant.

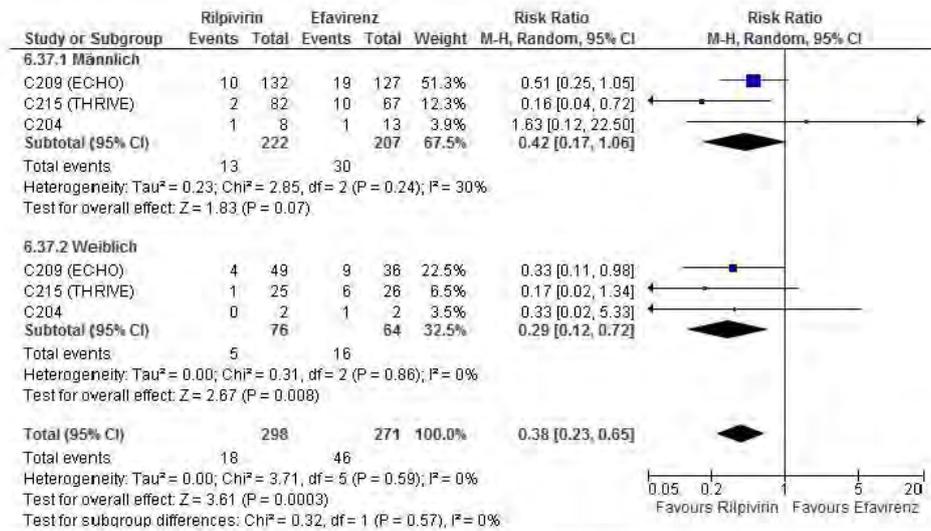


Abbildung 32: Meta-Analyse für Patienten mit Hautausschlag (*Rash*), Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) mit Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Subgruppe Geschlecht, Woche 48

5.2 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)

Datum	06.05.2012
Stellungnahme zu	Eviplera® (Tenofovir+Emtricitabine+ Rilpivirin)
Stellungnahme von	DAGNÄ Dr. med. Stephan Klauke für den Vorstand der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ) Perleberger Straße 27 10559 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DAGNÄ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht der DAGNÄ erscheint die Bewertung des IQWiG für die fixe Kombination Eviplera® im Vergleich zu Edurant® widersprüchlich.</p> <p>Die Dossiers der beteiligten pharmazeutischen Unternehmen (pU) deklarierten für die Einzelsubstanz Rilpivirin (Edurant®), einen neuen Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), einen "geringen" Zusatznutzen, dagegen für die fixe Therapie-Kombination bzw. das aus dem aus zwei Nukleos(t)Standard-Backbone (NRTI) Tenofovir+Emtricitabine sowie Rilpivirin bestehende Single-Tablet-Regimen (STR) Eviplera® einen "beträchtlichen" Zusatznutzen. Mag dies einer subjektiven Einschätzung verschiedener pU geschuldet sein, so bleibt die divergierende Bewertung beider Präparate durch das IQWiG letztlich nicht nachvollziehbar.</p> <p>So sieht das IQWiG einen "beträchtlichen" Zusatznutzen für Rilpivirin gegenüber Efavirenz, sofern beide in einer Kombinationstherapie als Edurant® oder Sustiva® zusammen mit jeweils zwei NRTI (darunter in erster Linie Tenofovir+Emtricitabine, aber auch u.a. Abacavir+Lamivudin und Zidovudine+Lamivudine) gegeben werden. Dagegen verneint das IQWiG einen Zusatznutzen für Rilpivirin, sofern es innerhalb der STR Eviplera® mit den beiden NRTI Tenofovir+Emtricitabine gegeben wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund möchte die DAGNÄ auf drei Aspekte hinweisen, die wir im Folgenden unter 2. (Stellungnahme zu spezifischen Aspekten) aufgeführt haben.</p>	<p>Der Einwand erweist sich als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DAGNÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Anmerkung:</p> <p>Die Kombination aus Tenofovir+Emtricitabine (Truvada®) plus Efavirenz gibt es ebenfalls als STR (Atripla®). Sie ist als STR allerdings nicht für therapienaive Patienten zugelassen, sondern nur für Patienten "mit einer Virussuppression auf < 50 Kopien/ml für einen Zeitraum von mehr als drei Monaten". Sofern die STR Atripla® als zweckmäßige Vergleichstherapie gilt (eine solche vergleichende Studie dazu läuft allerdings noch, Resultate liegen noch nicht vor), ergibt sich nach der jetzigen Datenlage schon allein durch die Verwendung von Rilpivirin in einem STR im Vergleich zu einem Efavirenz-basierten STR ein Zusatznutzen, und zwar allein aufgrund der besseren Verträglichkeit von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz. Diese wurde anhand der Einzelsubstanzen in ECHO gezeigt, einer doppelblind randomisierten Phase III-Studie, in der die Begleittherapie eben genau aus Tenofovir+Emtricitabine bestand (1. Molina 2011).</p> <p>Vor dem Hintergrund einer jahrzehntelangen Therapie sind HIV-Behandler auf jedes Medikament angewiesen, um auf etwaige unerwünschte Wirkungen reagieren zu können. Noch immer führen Nebenwirkungen häufig zum Abbruch einer Therapie. Zwar ist die Zahl der Umstellungen und Abbrüche in den letzten Jahren</p>	<p>Aus dieser Anmerkung ergibt sich keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: DAGNÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesunken, doch ist sie immer noch relevant. In der Schweizer Kohorte hatten unter 1318 Patienten, die zwischen 2005 und 2008 eine antiretrovirale Therapie begonnen hatten, immerhin bereits 42 % diese nach nur einem Jahr modifiziert, dabei 22 % insgesamt aufgrund von Nebenwirkungen (2. Elzi et al. 2010). In einer neueren Analyse von 25.500 Patienten aus 19 Kohorten aus Nordamerika und Europa lag die kumulative Inzidenz für eine Umstellung der antiretroviralen Therapie nach drei Jahren bei rund 45 % (3. Abgrall et al. 2012).</p> <p>Schon allein aufgrund eines unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils eines neuen Medikaments ergibt sich daher aus der Sicht der DAGNÄ für die HIV-Therapie mit Rilpivirin ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>Viele Patienten haben unter Efavirenz-basierten Kombinationstherapien zum Teil nicht unerhebliche ZNS-Störungen. Untersuchungen zeigen, dass Efavirenz die Schlafarchitektur stört (4. Gallego et al. 2004). In einer Studie berichteten nach vier Wochen 66 % der Patienten über Schwindel, 48 % über abnormale Träume, 37 % über Benommenheit und 35 % über Schlafstörungen (5. Fumaz et al. 2002). Zwar bilden sich die Symptome meist zurück, doch können sie bei etwa einem Fünftel der Patienten persistieren (6. Lochet et al. 2003). Die aus der Gruppe der NNRTI ebenfalls verfügbare und für therapienaive Patienten zugelassene Alternative Nevirapin ist durch</p>	

Stellungnehmer: DAGNÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hepatotoxizität, allergische Reaktionen und vor allem seine Beschränkung auf Patienten mit unter 250 (Frauen) bzw. 400 CD4-Zellen/μl (Männer) in seinem Einsatz deutlich limitiert.</p> <p>Rilpivirin ist daher als Substanz aus der gleichen Wirkstoffgruppe zumindest bei therapienaiven Patienten mit einer HIV-RNA unter 100.000 Kopien/ml eine willkommene, weil insgesamt besser verträgliche Alternative.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eviplera® (Tenofovir+Emtricitabine+ Rilpivirin) hat einen identischen Zusatznutzen wie Edurant® (Rilpivirin) in Kombination in 2 NRTIs (z.B. Tenofovir+Emtricitabine).</p>	
	<p>2. Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass sich die vom pU vorgelegten Analysen prinzipiell nicht dazu eignen, den Nachweis einer Überlegenheit eines STR zu führen, „da lediglich der Effekt eines Behandlungsschemas „1-mal täglich“ im Vergleich zu einem Behandlungsschema „2-mal täglich“ bei jeweiliger Mehrtablettengabe untersucht wurde.“ Die DAGNÄ stimmt dem prinzipiell zu. Die Datenlage eines Vorteils oder Zusatznutzens einer STR gegenüber einer aus zwei Pillen pro Tag bestehenden Therapie ist in der Tat vergleichsweise gering. Es finden sich allerdings auch über die in dem Dossier zitierten Kongressposter hinausgehend zahlreiche Hinweise, dass STR grundsätzlich von</p>	<p>Aus dieser Anmerkung ergibt sich keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: DAGNÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorteil sind, teilweise auch als direkter Vergleich (7. Deeks 2010, 8. Hodder 2010, 9. Perez-Valero 2010, 10 Juday 2011).</p> <p>Die DAGNÄ möchte auch deutlich machen, dass die Langzeittherapie enorme Anforderungen an die Adhärenz der Patienten stellt. Die muss höher sein als bei vielen anderen chronischen Erkrankungen, da bei der HIV-Infektion bei mangelnder Adhärenz nicht nur mit einem vorübergehenden Wirkverlust, sondern auch mit einer Resistenzentwicklung zu rechnen ist, die in der Regel als irreversibel zu betrachten ist. Vor diesem Hintergrund ist jede Reduktion der Pillenzahl, und sei sie nur von zwei Tabletten auf eine Tablette pro Tag, grundsätzlich zu begrüßen. In der Praxis einer Langzeittherapie bei mobilen, berufstätigen Menschen sind diese Unterschiede nicht marginal. Patienten, die nur eine Tablette nehmen, wechseln zudem seltener ihre antiretrovirale Therapie als Patienten mit zwei Tabletten (9. Perez-Valero 2010).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zusatznutzen von Eviplera® (Tenofovir+Emtricitabine+Rilpivirin) in Form eines STR ist identisch dem Zusatznutzen von Edurant® (Rilpivirin) einzuschätzen.</p>	

Stellungnehmer: DAGNÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Anmerkung:</p> <p>Der Hinweis des IQWiG auf fehlende Daten zu Subgruppen in der Eviplera®-Bewertung sollte aus Sicht der DAGNÄ nicht gelten, da den beiden pU-Dossiers zu Eviplera® und Edurant® weitgehend die gleichen Studien herangezogen wurden. Die Datenlage für beide Präparate ist de facto identisch, bei einer entsprechenden Nachlieferung seitens des pU, die dem IQWiG ohnehin bereits durch das Edurant®-Dossier vorliegen, müssten diese Mängel beseitigt werden können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eviplera® (Tenofovir+Emtricitabine+ Rilpivirin) hat einen identischen Zusatznutzen wie Edurant® (Rilpivirin) in Kombination in 2 NRTIs (z.B. Tenofovir+Emtricitabine).</p>	<p>Der Einwand erweist sich als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist. 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 dem vom IQWiG erstellten Addendum zur Nutzen-bewertung getroffen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378:238-46.
2. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med.* 2010, 170:57-65.
3. Abgrall S, Ingle S, Saag M, et al. Cumulative Incidence of and Risk Factors for Changes to First ART Regimen and Death Prior to a Change: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Abstract 637, 19th CROI 2012, Seattle.
4. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004, 38:430-2.
5. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. *J AIDS* 2002, 29:244-53.
6. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6.
7. Deeks ED, Perry CM. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla®): a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2010 Dec 3;70(17):2315-38.
8. Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, Ecker J, Farajallah A, Flaherty JF; AI266073 Study Group. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDS.* 2010 Feb;24(2):87-96.
9. Perez-Valero I, Martin N, San Jose B, Mora M, Bernardino-Serra J, Gonzalez J, et al. Naïve patients receiving TDF/FTC + EFV (2 pills) are more likely to modify regimen components than patients receiving TDF/FTC/EFV (1 pill). *J Intl AIDS Soc* 2010; 13 (Suppl 4):122.
10. Juday T, Gupta S, Grimm K, Wagner S, Kim E. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2011, 12:71-8.

5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	7. Mai 2012
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxilf/Eviplera®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Dossier zur Nutzenbewertung von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (A12-02) werden auf Seite 29, 3. Absatz und auf Seite 32, 2. Absatz im Modul 3A darauf hingewiesen, dass Frauen mit CD4-Zellzahlen > 250/µl und Männer mit einer CD4 -Zellzahl > 400/ µl kein Nevirapin [Viramune®] erhalten sollten.</p> <p>Wir möchten diese Aussagen gerne ergänzen. Seit August 2010 wurden die Fachinformationen von Viramune dahingehend ergänzt, dass nur für Patienten bei denen „zu <i>Behandlungsbeginn im Plasma</i> \geq 50 HIV-1-RNA Kopien/ml nachweisbar sind, ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse besteht“, bzw im Umkehrschluss, dass Patienten, bei denen im Plasma < 50 HIV-1-RNA Kopien/ml nachweisbar sind, unabhängig von ihrer CD4-Zellzahl die Therapie mit Nevirapin begonnen werden darf.</p> <p>Siehe Fachinformation Viramune Retardtabletten (Seite 2, 1. Spalte unten, Fettdruck)</p>	<p>Die ergänzende Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH (ViiV)

Datum	05.Mai.2012
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (Eviplera®)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH (ViiV)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von ViiV Healthcare ist es zu bemängeln, dass lediglich ein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragestellungen herangezogen wurde. Es wäre wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige z.B. per Delphi-Panel beteiligt werden, um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggfs. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>Die Antworten der dem medizinisch-fachlichen Berater (Christoph Stephan, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt) durch das IQWiG im Rahmen seines angewandten Fragekatalogs gestellten Fragen sind nicht explizit berichtet worden. Da die Bewertung des IQWiG einer Anhörung unterworfen wird, ist die Darlegung der Antworten der medizinisch-fachlichen Berater von Relevanz, insofern diese auf den Bericht des IQWiG in wichtigen Fragestellungen wie beispielsweise alternative Behandlungen für ein gegebenes Krankheitsbild Einfluss nehmen kann. Gleiches gilt auch für die befragten Patienten bzw. Patientenorganisationen. Mit der Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte ist das Transparenzgebot, auf das sich das Institut selbst in der Öffentlichkeit bezieht, nicht erfüllt. Eine ausreichende Transparenz erfordert die Veröffentlichungen der Antworten der durch das IQWiG befragten Experten und Patienten.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	7. Mai 2012
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (Eviplera®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 496 472 528">Generelle Anmerkungen</p> <p data-bbox="241 547 1088 1082">Das bewertende Institut stellt aus formellen Gründen, nämlich wegen fehlender Subgruppenanalysen, keinen Zusatznutzen fest. Es begründet dieses damit, dass es durch das parallel bearbeitete Dossier zu Rilpivirin (Einzelwirkstoff) Kenntnis von einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht habe. Das wirft die Fragestellung auf, ob die jeweiligen Nutzenbewertung nach §35a SGB V isoliert von anderen gleichzeitig stattfindenden Bewertungen durchzuführen sind. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass der Hersteller eines Kombinationsproduktes inhaltliche Kenntnis des Nutzendossiers des Herstellers einer der Komponenten der Fixdosiskombination, welches zum gleichen Zeitpunkt den Bewertungsprozess durchläuft, hat. Es ist im Gegenteil davon auszugehen, dass aufgrund gesetzlicher Wettbewerbsregelungen ein derartiger Austausch nicht stattfindet.</p> <p data-bbox="241 1106 1088 1233">Es ist wünschenswert, dass Hersteller im Rahmen der bestehenden Möglichkeiten auf offensichtliche Versehen und Auslassungen hingewiesen werden und die Möglichkeit eröffnet wird, diese Daten nachzureichen.</p> <p data-bbox="241 1257 1088 1353">Das Institut führt zwar aufgrund der oben beschriebenen Entscheidung keine Endpunkt-Bewertung durch, dennoch weisen wir auf die wie nachstehend aufgeführten Punkte hin:</p>	<p data-bbox="1111 496 2051 799">Der Einwand erweist sich als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist. 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 vorgetragene Stellungnahmen und dem vom IQWiG erstellten Addendum zur Nutzenbewertung getroffen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Virologisches Versagen (Wirksamkeit) Resistenz/Kreuzresistenz</p> <p>Virologisches Versagen wegen Auftreten einer Resistenz/Kreuzresistenz wurde in der Bewertung nicht gesondert betrachtet. Das virologische Versagen wegen einer Resistenzentwicklung ist insofern patientenrelevant, da das unter Anwendung eines antiretroviralen Arzneimittels auftretende Resistenzmuster u. Umständen durch neu auftretende Mutationen und Kreuzmutationen gravierende Auswirkungen auf die dem Patienten verbleibende Therapieoptionen haben kann. Hierdurch kann die Wirksamkeit anderer Medikamente in der gleichen und/ oder in Substanzklassen mit einem anderen Wirkmechanismus beeinträchtigt werden. Ziel der Medikamentenentwicklung im Bereich der antiviralen Therapie ist es daher, Substanzen mit hoher Resistenzbarriere zu entwickeln. Das kann eine schnelle Resistenzentwicklung erschweren und damit dem Patienten Therapiewechsel wegen mangelndem Ansprechen ersparen sowie Therapieoptionen für später notwendige Änderungen der Therapie offenhalten. Insofern ist auch die Dauer des virologischen Ansprechens patientenrelevant.</p>	<p>Der Endpunkt Virologisches Versagen wegen Resistenzen ist patientenrelevant.</p>
<p>Verträglichkeit</p> <p>Die Beurteilung eines potentiellen Schadens sollte berücksichtigen, dass unerwünschte Ereignisse für in der Anwendung spezifischer Therapien durch erfahrene Ärzte oftmals gut beherrschbar sind. Durch die individuelle Auswahl eines geeigneten Therapieregimes für den einzelnen Patienten kann ein potentieller Schaden verringert oder auch sogar vermieden werden.</p>	<p>Der G-BA stuft unter Berücksichtigung des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung die Vermeidung von Nebenwirkungen grundsätzlich als patientenrelevant ein.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	07. Mai 2012
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Bewertbarkeit des Zusatznutzens von Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil</u></p> <p>Der Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil konnte aufgrund der aus Sicht des IQWiGs inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers nicht vollständig bewertet werden und wird daher als nicht belegt angesehen. Diese Einschätzung basiert in erster Linie auf fehlenden Subgruppenanalysen zum Merkmal Geschlecht, die, so das IQWiG, das Ergebnis der Nutzenbewertung nachweislich beeinflussen.</p> <p>Der „nachweisliche Einfluss“ des Merkmals Geschlecht, von dem das IQWiG in seiner Nutzenbewertung spricht (S. 30), wurde allerdings keineswegs für sämtliche Endpunkte nachgewiesen, sondern in erster Linie für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“. Die Interaktionstests, die im Rilpivirin-Dossier für das Monopräparat bezüglich des Geschlechtes gemacht wurden, ergaben nur noch für den Endpunkt „Hautausschläge“ eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, die allerdings durch die als verzerrt angesehene Studie C204 zustande kam. Nach Ausschluss von C204 konnte auch hier keine Interaktion mehr beobachtet werden. Bei allen anderen betrachteten Endpunkten hatte das Geschlecht keine moderierende Wirkung (Rilpivirin Dossier, Modul 4, S. 136 ff).</p> <p>Für die Endpunkte „virologisches Ansprechen“, „Neurologische Ereignisse“ und „Hautausschläge“ konnte auch keine Interaktion für die Sockeltherapie beobachtet werden. Diese Ergebnisse aus dem Dossier der Monosubstanz lagen dem IQWiG vor und hätten nach Ansicht von Janssen-Cilag auch in die Bewertung von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil als fixe Wirkstoffkombination mit einfließen sollen.</p>	<p>Der Einwand erweist sich als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist.</p> <p>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 vorgetragene Stellungnahmen und dem vom IQWiG erstellten Addendum zur Nutzenbewertung getroffen.</p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil wie folgt bewertet:</p> <p>Für antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von \geq 100.000 HIV-1-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Janssen Cilag würde ein solches Vorgehen für sachgerecht im Sinne einer reibungslosen Durchführung der frühen Nutzenbewertung halten. Eine Unterschiedliche Bewertung der gleichen Substanz aus formalen Gründen hält Janssen für unangemessen.</p> <p>Insofern sollte der Gemeinsame Bundesausschuss für die Bewertung der Fixkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil auf die zu Rilpivirin vorgelegten Unterlagen sowie die Ausführungen des IQWiG zu Rilpivirin zurückgreifen. Ein Nebeneinanderbestehen von unterschiedlichen Bewertungen für die Einzelsubstanz (Rilpivirin) und die Fixkombination (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil) wäre auch aus Gründen der Orientierungswirkung dieser Beschlüsse für die Praxis nicht sachgerecht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Nutzenbewertung für die Einzelsubstanz Rilpivirin soll in den Augen von Janssen Cilag für die fixe Wirkstoffkombination übernommen werden. Für die fixe Wirkstoffkombination sollte wie für die Einzelsubstanz Rilpivirin ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Zielpopulation festgestellt werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann dazu hilfsweise auf die von Janssen-Cilag vorgelegten Unterlagen zurückgreifen.</p>	<p>RNA-Kopien/ml liegt ein liegt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die zur Nutzenbewertung der Einzelsubstanz Rilpivirin (IQWiG-Bericht Nr. 127) durch die Janssen-Cilag GmbH gemachten speziellen Anmerkungen gelten auch für die Fixkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (IQWiG-Bericht Nr. 125). Diese Punkte werden hier nicht nochmals gesondert wiederholt, sondern auf die zeitgleich eingereichte Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH im Verfahren Rilpivirin 2012-01-15-D-027 verwiesen. Diese Stellungnahme ist hier nochmals angehängt (Janssen-Cilag 2012)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In der Konsequenz ergibt sich auch für die Fixkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die genannte Literaturquelle (Stellungnahme von Janssen-Cilag zu Rilpivirin) wurde zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Fixkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil ergibt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>

Literaturverzeichnis

Janssen-Cilag (2012), Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 127 im Nutzenbewertungsverfahren Rilpivirin 2012-01-15-D-027, eingereicht beim Gemeinsamen Bundesausschuss am 07.05.2012.

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	07.05.2012
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (Eviplera®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Am 16. April 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertungen für Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) von Gilead Sciences im Vergleich zu Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml veröffentlicht. Für die Kombinationstherapie konstatiert das IQWiG aufgrund eines schwerwiegenden formalen Mangels – das Fehlen von Subgruppenanalysen – die inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers, woraus sich kein Beleg für einen Zusatznutzen für die fixe Wirkstoffkombination im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Die Bewertung des IQWiG beruht auf drei relevanten Studien (C204, C209 und C215: offene Phase-IIb-Studie und zwei doppelblinde Phase-III-Studien). Für den Vergleich der Kombinationstherapie wurde Rilpivirin in freier Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir mit der Kombination Efavirenz mit Emtricitabin/Tenofovir verglichen. Bei dieser Bewertung betrachtete der Hersteller die nach Auffassung des IQWiG relevante Studie C204 nicht, was allerdings laut IQWiG</p>	<p>Der Einwand erweist sich als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist. 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 dem vom IQWiG erstellten Addendum zur Nutzenbewertung getroffen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keinen großen Einfluss aufgrund der geringen Patientenzahl auf das Gesamtergebnis hat. Bei der Nutzenbewertung der Kombinationstherapie moniert das IQWiG aufgrund der fehlenden Subgruppenanalysen die inhaltliche Vollständigkeit des Dossiers und attestiert dieser keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Allerdings stellt sich hier die Frage, wieso das IQWiG, wenn es schon anstelle der fixen die freie Kombination aus den Studien wegen der identischen Dosierung als Prüfintervention akzeptiert, nicht die Ergebnisse der Subgruppenanalyse aus der Bewertung der Monotherapie für Rilpivirin für die Bewertung der Kombinationstherapie übernimmt, zumal die zulassungsrelevante Population im Rahmen der zur Verfügung stehenden Studien relativ klein wird, so dass eine entsprechende Subgruppenanalyse evtl. zu keinen signifikanten bzw. interpretierbaren Ergebnissen führen würde</p> <p>Im Weiteren folgen spezifische Kommentare des vfa zu einzelnen Aspekten.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Christoph Stephan, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt) und Patienten bzw. Patientenvertreter eingebunden (Schafberger, Armin; Deutsche AIDS-Hilfe e. V.). Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen in Kombination mit 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens und 2.7.2.2 Methodik und Ergebnisse von Subgruppenanalysen</p> <p>Zusammenfassend sieht das IQWiG eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers des Herstellers. Diese ist insbesondere laut IQWiG dadurch bedingt, dass relevante und in den Dossievorlagen geforderte Subgruppenanalysen vom Hersteller nicht vorgelegt wurden, ohne dass dies von diesem begründet wurde. Darüber hinaus wurde laut IQWiG eine relevante Studie vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen, von der allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass sie die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung nicht wesentlich beeinflusst. Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers ergibt sich nach Auffassung des IQWiG kein Beleg für einen Zusatznutzen für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur</p>	<p>Der Einwand erweist sich als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist. 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. Die Woche-48-Daten der Studien C204, C209 und C215 aus dem Stellungnahmeverfahren des pharmazeutischen Unternehmers und dem Addendum der IQWiG-Nutzenbewertung wurden für die Zielpopulation zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht von der Bewertung des Herstellers ab, der insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen ableitete. Laut IQWiG war auch eine nachträgliche Betrachtung der Subgruppenergebnisse seitens des Instituts nicht möglich, da die vom Hersteller mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen solche Analysen nicht enthielten. Aus Sicht des IQWiG gibt es auch keine inhaltlich vertretbare Begründung für den Verzicht auf entsprechende Subgruppenanalysen. So lieferte eine Sichtung von Modul 4 des parallel vom IQWiG bewerteten Dossiers zu Rilpivirin (Einzelwirkstoff) für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Grundlage für diese Analysen sind die 3 Studien, die auch für die vorliegende Bewertung relevant sind. Diese Daten belegen bei Männern, nicht aber bei Frauen ein statistisch signifikant besseres virologisches Ansprechen unter der Behandlung mit Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz. Die Kenntnis einer durch das Geschlecht bedingten Effektmodifikation eines bewertungsrelevanten Endpunktes machte eine Betrachtung dieser Subgruppenergebnisse seitens des IQWiG zwingend notwendig. Eine vollständige Datengrundlage für eine solche Bewertung stand im Dossier des pU jedoch nicht zur Verfügung.</p> <p>Der vfa kann der Argumentation des IQWiG nicht folgen und schließt sich somit nicht der Auffassung des IQWiG an. Eine Subgruppenanalyse für eine an sich bereits darstellende Subgruppe innerhalb der genannten Studien (die Kombinationsintervention von Emtricitabin, Rilpivirin und</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tenofoviridisoproxil als Subgruppe der Rilpivirin Interventionsgruppe der genannten Studien), also mit anderen Worten eine Subgruppenanalyse innerhalb der zulassungsrelevanten Subgruppe der Dreierkombination beim Interventionsarm führt zwangsläufig aufgrund der immer kleiner werdenden Populationsgrößen zu nicht signifikanten Ergebnissen, da diese Studien nicht primär für diese Subgruppenanalysen innerhalb von Subgruppen gepowert wurden. Es stellt sich die Frage, ob dann anhand von kleineren Patientenkollektiven weitere Subgruppenanalysen zielführend sind. Nach Auffassung des vfa kann dadurch – bedingt durch die entsprechenden Studienpopulationsgrößen – das Ziel einer aussagefähigen Subgruppenanalyse verfehlt werden. Des Weiteren führt das Institut aus, dass im Rahmen der Bewertung des Dossiers zu Rilpivirin (Einzelwirkstoff) für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht ausfindig gemacht wurde und zwar auf Grundlage der 3 Studien, die auch für die vorliegende Bewertung relevant sind. Hier stellt sich die Frage, wieso das IQWiG bei Zugang zu den entsprechenden Daten der identischen Studien im Dossier zu Rilpivirin als Monotherapie nicht seine Erkenntnisse auch für die Kombinationstherapie gezogen hat und stattdessen den formalen Mangel der Nichtdurchführung von Subgruppenanalysen als Grund für einen fehlenden Zusatznutzen der Kombination von Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofoviridisoproxil anführt. Aus Sicht der betroffenen Patienten ist bei vorhandener Evidenz, auch wenn diese in einem anderen Dossier enthalten ist (hier Rilpivirin</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Monotherapie), deren Bewertung von großer Bedeutung, da die Indikation, in welcher diese Medikamente zur Anwendung kommen, eine enorme für das Gesundheitswesen spielen. Ferner stellt sich auch die Frage, ob aufgrund von unbegründet fehlenden Subgruppenanalysen in einem Dossier, die vorhandene Evidenz zu dieser Fragestellung aus einem parallel bewertenden Dossier unter formalistischen Gründen ignoriert werden kann, sowohl aus wissenschaftstheoretischer als auch aus ethischer Sicht. Eine der Grundmaximen der evidenzbasierten Medizin liegt in der Bewertung der vorhandenen Evidenz zu entsprechenden Forschungsfragen, unabhängig von den Quellen aber in direktem Zusammenhang zur Qualität dieser Quellen. Mit anderen Worten, kann und sollte generierbare Evidenz aus RCTs, die in einem anderen Bewertungsdossier enthalten ist, nicht aufgrund von formalen Argumenten verworfen werden, auch wenn die formalen Bedingungen evtl. einhaltbar gewesen werden. Da die Evidenz bzw. deren Quellen für eine entsprechende Subgruppenanalyse hinsichtlich des Effektmodifikators Geschlecht dem IQWiG im Dossier zur Monotherapie mit Rilpivirin zugänglich waren bzw. sein sollten, ist die Verwerfung dieser Evidenz für den vfa nicht nachvollziehbar, insbesondere weil sie vorhandenes Wissen für den klinischen Alltag bei der Behandlung von HIV aus formalen Gründen unberücksichtigt lässt. Wenn das IQWiG der Auffassung ist, dass auch eine nachträgliche Betrachtung der Subgruppenergebnisse seitens des Instituts nicht möglich war, da die vom Hersteller mit dem Dossier vorgelegten Unterlagen solche Analysen nicht enthielten, sollte es doch durch seinen Zugang zu</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entsprechenden Daten im Rahmen des Dossiers zur Bewertung von Rilpivirin als Monotherapie dieser Fragestellung aus wissenschaftlichen Gründen nachgehen und erst dann, bei nicht ausreichender Information, zu solch einer Schlussfolgerung gelangen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	07. Mai 2012
Stellungnahme zu	Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (Eviplera®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 16.04.2012 hat der G-BA den IQWiG Bericht Nr. 125 (Jahr 2012 A12-02) zur Dossierbewertung von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem Arzneimittel in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1) Nicht-Bewertung des vorliegenden Dossiers durch das IQWiG mit der Begründung der inhaltlichen Unvollständigkeit.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nicht-Bewertung des vorliegenden Dossiers auf Basis der präsentierten Evidenz zu bewertungsrelevanten Endpunkten durch das IQWiG mit der Argumentation der inhaltlichen Unvollständigkeit.</p> <p>In seinem Bewertungsbericht stellt das IQWiG fest, dass im vorgelegten Dossier „... keine Subgruppenanalysen durchgeführt oder potenzielle Effektmotifikatoren untersucht“ wurden. Daraus resultiert nach Ansicht des IQWiG ein „schwerwiegender Mangel im Dossier des pU“.</p> <p>Aus diesem Sachverhalt konstatiert das IQWiG „eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossier“ und kommt formal zu der Gesamtbewertung „kein Beleg für einen Zusatznutzen“.</p> <p>Als weitergehende Begründung führt das IQWiG in seinem Bericht aus, dass bei Prüfung „weiterer Unterlagen“ ein „Beleg für eine Effektmotifikation durch das Merkmal Geschlecht“ bei einem bewertungsrelevanten Endpunkt (virologisches Ansprechen) bestand „für den Therapievergleich von Rilpivirin und Efavirenz (jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus zwei NRTIs)“. Das IQWiG führt weiter aus: „Die Kenntnis der durch das Geschlecht bedingten Effektmotifikation eines bewertungsrelevanten Endpunktes macht eine Betrachtung dieser</p>	<p>Der Einwand erweist sich als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist. 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 dem vom IQWiG erstellten Addendum zur Nutzenbewertung getroffen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Subgruppenergebnisse zwingend notwendig. Eine vollständige Datengrundlage für eine solche Bewertung stand im Dossier des pU nicht zur Verfügung.“</i></p> <p>Nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH ist, wie nachfolgend ausgeführt, diese zugrundeliegende Herleitung des IQWiG nicht schlüssig. Die Aussage des IQWiG, dass das Dossier des pU unvollständig sei, ist nicht zutreffend und die seitens des IQWiG nicht vorgenommene inhaltliche Bewertung des Dossiers ist nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH nicht gerechtfertigt.</p> <p>1.) Die Herleitung der finalen Einschätzung des IQWiG basiert nach den im Bericht vom IQWiG gemachten Angaben einzig auf Erkenntnissen aus „weiteren Unterlagen“. Eine genauere Spezifizierung dieser herangezogenen Unterlagen wurde seitens des IQWiG nicht vorgenommen, respektive eine Referenzierung auf belastbare Quellen fehlt im IQWiG Bericht vollständig.</p> <p>Diese im Bericht gänzlich fehlende Nennung der herangezogenen Quellen durch das IQWiG stellt nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH weder eine der Evidenz-basierten Entscheidungsfindung gerecht werdende Vorgehensweise dar, noch ist diese in Einklang mit den Transparenz-erfordernissen bei der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.</p> <p>2.) Trotz der im IQWiG Bericht fehlenden Nennung von Quellen für die der ablehnenden Bewertung des Dossiers maßgeblich zugrunde liegenden Information, lässt sich aus den im Bericht verfügbaren Angaben ableiten, dass die</p>	<p>Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG benennt auf Seite 20 der Nutzenbewertung A12-02 die herangezogene Quelle: Modul 4 des Dossiers zu Rilpivirin (Einzelwirkstoff).</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkenntnisse zum vom IQWiG angenommenen „<i>Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht</i>“ auf Informationen zu einem Vergleich von Rilpivirin und Efavirenz basieren, bei dem beide Substanzen jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus zwei NRTIs gegeben werden konnten.</p> <p>Diese Kombinationstherapien sind jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Verfahrensgegenstand ist die Bewertung der Dreifachkombination von Rilpivirin plus Emtricitabin plus Tenofovir.</p> <p>Wie vom pU im Dossier ausgeführt, wurde deshalb - konform zu den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - ein Vergleich der zugelassenen Dreifachkombination von Rilpivirin gegenüber Efavirenz vorgenommen, jeweils ausschließlich in Kombination mit der definierten Sockeltherapie aus Emtricitabin und Tenofovir. Wie für einen solchen Vergleich gefordert, wurden im vorliegenden Dossier die Analyseergebnisse explizit für die vordefinierte Teilstudienpopulationen mit definierter Sockeltherapie Emtricitabin und Tenofovir spezifisch aufbereitet und präsentiert.</p> <p>Nach Ansicht der Novartis Pharma kann auf Grund der in IQWiG Bericht und Dossier des pU beschriebenen, offenkundigen Verschiedenheit der beiden betrachteten Vergleichsanalysen eine direkte Übertragbarkeit von Ergebnissen zur Effektmodifikation</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwischen der vom IQWiG als Beleg angeführten Vergleichsanalyse (Vergleich von Therapien in Kombination mit verschiedenen NRTIs Sockeltherapien) und der vom pU im Dossier betrachteten Vergleichsanalyse (Vergleich von Therapien in Kombination mit definierter Sockeltherapie aus Emtricitabin und Tenofovir) aus methodischen Gründen nicht automatisch als gegeben angenommen werden.</p> <p>Der in der vorliegenden Dossierbewertung Rilpivirin plus Efavirenz plus Tenofovir vom IQWiG konstatierte „<i>Beleg für eine Effektmodifikation</i>“ ist somit aus dem vom IQWiG angeführten Sachverhalt nicht begründbar und damit auch die daraus resultierende Schlussfolgerung der inhaltlichen Unvollständigkeit des vorliegenden Dossiers.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH fordert im vorliegenden Fall eine sachgerechte Durchführung der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das IQWiG auf Basis der vom pU im Dossier zu den bewertungsrelevanten Endpunkten eingereichten Evidenz, die sich ausschließlich auf den Verfahrensgegenstand – der Bewertung der Dreifachkombination von Rilpivirin plus Efavirenz plus Tenofovirdisoproxil bezieht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.9 Stellungnahme der Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Datum	05. Mai 2012
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil, Eviplera®
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme Eviplera®</p> <p>Die Einschätzung des IQWiGs, dass sich für die fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen ableiten lässt, ist für die DAIG nur sehr eingeschränkt nachvollziehbar. Die Datengrundlage bzw. zu berücksichtigenden Studien für Eviplera® sind prinzipiell identisch zu den Studien, die für die Beurteilung von Edurant® berücksichtigt wurden und die einen Zusatznutzen ergaben. Für die fixe Wirkstoffkombination Eviplera® beschränkt sich die zu berücksichtigende Sockeltherapie lediglich auf die Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bzw. die entsprechenden Patientengruppen aus den Studien. Dies sollte aber, neben der fehlenden Betrachtung der Studie C204, prinzipiell keinen bedeutenden Einfluss auf den Studienausgang haben, wenn man der Argumentation des IQWiGs folgt aus der Bewertung von Edurant® folgt, nach der auch andere Sockeltherapien (Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin) ähnlich wirksam sein sollten. Das IQWiG hatte einen beträchtlichen Zusatznutzen für Rilpivirin als Einzelsubstanz gegenüber Efavirenz beschrieben, sofern beide in einer Kombinationstherapie als Edurant® oder Sustiva® zusammen Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin+Lamivudin gegeben werden.</p> <p>Auf der anderen Seite erkennt das IQWiG aus rein formellen Gründen der Dossierkomposition keinen Zusatznutzen für Rilpivirin, sofern es innerhalb einer fixen Wirkstoffkombination als Eviplera® mit den beiden</p>	<p>Der Einwand erweist sich als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist.</p> <p>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 dem vom IQWiG erstellten Addendum zur Nutzenbewertung getroffen.</p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend hat der G-BA den Zusatznutzen von Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil wie folgt bewertet:</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Substanzen Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin gegeben wird. Die DAIG würde es sehr begrüßen, wenn sich der GB-A im Rahmen der Urteilsfindung mit den entsprechenden Daten der Zulassungspopulation der Studien C204, C209 und C215 für einen Zusatznutzen auseinandersetzen kann. Nach Übersicht der Daten aus dem Dossier für Edurant[®] ist es mindestens zu erwarten, dass sich auf der Grundlage der vom IQWiG gewürdigten Endpunkte ein ähnlicher Zusatznutzen für Eviplera[®] identifizieren lässt. Nach Vorlage der fehlenden und vom IQWiG spezifizierten Informationen durch den pU sollte die Grundlage für eine tragfähige und mit der Beurteilung des Edurant Dossiers konsistente Entscheidung möglich sein.</p> <p>Die DAIG weist darauf hin, dass die fixe Wirkkombination Atripla[®] (Tenofovir/Emtricitabine/Sustiva) in Deutschland nicht für therapienaive Patienten zugelassen ist (1), sondern nur für Patienten, die eine Virussuppression auf weniger als 50 Kopien/ml über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten erreicht haben. Da eine vergleichende Studie zwischen der fixen Wirkkombination Eviplera[®] und Atripla[®] noch nicht abgeschlossen ist, zeichnet sich durch Eviplera[®] und der Nutzenbewertung für Edurant[®] kombiniert mit der Zulassung für unbehandelte Patienten mehr oder weniger zwangsläufig ein Zusatznutzen ab, wenn Atripla[®] als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt wird.</p> <p>Noch immer führen Nebenwirkungen häufig zum Abbruch einer Therapie und Wechsel zu andere Kombinationen, wie Daten aus Europa und den USA belegen. In der EuroSIDA Kohorte waren weniger als 60% der Patienten nach 24 Monaten noch auf ihrer Erstlinientherapie (2). Zweiundvierzig Prozent der Patienten mit einem Therapiebeginn zwischen 2005 und 2008 hatten in der Swiss Cohort ihre Therapie nach einem Jahr modifiziert, oft aufgrund von</p>	<p>Aus der Anmerkung ergibt sich keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen (3). Noch jüngere Daten basierend auf Kohorten aus Nordamerika und Europa, die zeigen dass ca. 45% der Patienten nach drei Jahren die antiretroviralen Therapie verändert haben (4). Ein individuelles und verbessertes Nebenwirkungsprofil eines neuen Medikaments kann nach Einschätzung der DAIG für die HIV-Therapie einen beträchtlicher Zusatznutzen darstellen.</p> <p>Die DAIG findet es plausibel, dass Eigenschaften von Medikamenten oder Fixkombinationen sinnvoll sind, die eine kontinuierliche Tabletteneinnahme mit Virussuppression fördern (z.B. Einnahmefrequenz, Einnahmezeitpunkte und eventuelle diätetische Restriktionen). Im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen ist bei der HIV-Infektion eine auch nur kurzfristige Therapieunterbrechung schädlich. Daher steht die Aufrechterhaltung einer lebenslang sehr hohen Adhärenz zunehmend im Vordergrund der klinischen Bemühungen, um die Resistenzentwicklung und klinische Progression der Erkrankung nachhaltig zu verhindern. Die Reduktion der Einnahmezeitpunkte und Tablettenzahl sind nachvollziehbare Strategien, Patienten darin zu unterstützen, eine hohe Adhärenz zu erreichen und aufrechtzuerhalten.</p>	<p>Da die Auswertungen ergaben, dass die Einnahmetreue das virologische Versagen ebenfalls maßgeblich beeinflusst, und 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Atripla®
2. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, Boron-Kaczmarek A, Viksna L, Kirk O, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;9:743-752
3. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med.* 2010, 170:57-65.
4. Abgrall S, Ingle S, Saag M, et al. Cumulative incidence of and risk factors for changes to first ART regimen and death prior to a change: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8, 2012, Seattle. Abstract 637

5.10 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	7. Mai 2012
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil /Eviplera®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Verneinung des Zusatznutzens wegen Unvollständigkeit des Dossiers</u></p> <p>Das IQWiG kommt im vorliegenden Bewertungsverfahren zu der Einschätzung, dass das vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Dossier inhaltlich unvollständig sei, weil insbesondere nach Erkenntnissen des IQWiG relevante und in den Dossievorlagen grundsätzlich geforderte Subgruppenanalysen vom pU ohne Begründung nicht vorgelegt wurden. Dieser nach Einschätzung des IQWiG schwerwiegende Mangel führt dazu, dass das IQWiG aus formalen Gründen keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellt, ohne das Dossier weiter zu prüfen.</p> <p>Die Erkenntnis des IQWiG, dass eine Subgruppenanalyse differenziert nach Geschlecht für den Endpunkt virologisches Ansprechen relevant ist, beruht auf der parallel durchgeführten Frühbewertung für das Rilpivirin-Monopräparat: Dort ergab der Therapievergleich von Rilpivirin und Efavirenz (jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus 2 NRTIs) beim Endpunkt Viruslast einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Danach ist bei Männern, nicht aber bei Frauen ein statistisch signifikant besseres virologisches Ansprechen unter der Behandlung mit Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz belegt.</p> <p>Bei dem Vorwurf des IQWiG, der pU hätte die relevante</p>	<p>Der Einwand erweist sich als unbegründet, weil der G-BA der Empfehlung des IQWiG nicht gefolgt ist.</p> <p>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 vorgetragene Stellungnahmen und dem vom IQWiG erstellten Addendum zur Nutzenbewertung getroffen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse nicht vorgelegt, obwohl sie ergebnisrelevant und damit sinnvoll entsprechend der Dossievorlage sei, bleibt jedoch unberücksichtigt, dass das vorliegende Bewertungsverfahren mit der Bewertung des Rilpivirin-Monopräparates insofern bedeutsame Unterschiede aufweist, als die jeweils zur Verfügung stehenden Datenpools unterschiedlich groß sind. Beim Rilpivirin-Monopräparat konnten auch die Daten für sämtliche verschiedene Sockeltherapien genutzt werden, da es nur um die Bewertung von Rilpivirin ging - im vorliegenden Fall hingegen ist die Fixkombination RIL/EMTRI/TENO zu bewerten, so dass der hierfür relevante Datenpool entsprechend der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie begrenzt ist auf die Fälle, in denen die relevante Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofovir eingesetzt wurde. Daher ist der Datenpool hier wesentlich kleiner. Die Frage, ob der pU mit seinem Datenpool überhaupt eine relevante Effektmodifikation beim Faktor Geschlecht hätte sehen können und ob die Nichtvorlage der Subgruppenanalyse dem pU daher überhaupt vorgeworfen werden kann, wird vom IQWiG gar nicht diskutiert. Dies aber ist für die Beantwortung der Frage, ob im konkreten Fall – also ohne die Kenntnis aus dem anderen Bewertungsverfahren - eine entsprechende Subgruppenanalyse <u>sinnvoll</u> ist oder nicht, von entscheidender Bedeutung. Jedenfalls ist die Vorlage von Subgruppenanalysen im Dossier nicht regelhaft gefordert. Die Einschätzung, ob Durchführung und Vorlage solcher Analysen sinnvoll sind, ist eine Wertungsfrage, die der pU ex ante entscheidet.</p> <p>Formale Mängel des eingereichten Dossiers dürfen daher nicht grundsätzlich zu einer Präklusionswirkung im</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Frühbewertungsprozess und mithin regelhaft zu einer Verneinung des Zusatznutzens aus rein formalen Gründen führen. Hintergrund der Verpflichtung des pU, ein vollständiges Dossier einzureichen, ist die Ermöglichung einer richtigen und vollständigen Bewertung des Arzneimittels. In diesem Sinne muss es - wie im Verwaltungsverfahren allgemein auch - die Möglichkeit für den pU geben, zumindest im Stellungnahmeverfahren Unterlagen nachzureichen, sofern sich dadurch die Nutzenbewertung nicht verzögert. Ansonsten käme der Verneinung des Zusatznutzens aufgrund einer formalen Unvollständigkeit des Dossiers ein Sanktionscharakter zu, der dem Verfahrensziel, nämlich die Bewertung auf eine vollständige Datengrundlage zu stützen, entgegensteht und das Verfahren zum bloßen Selbstzweck erhebt. Sofern eine Bewertung des Arzneimittels mit den bereits eingereichten Daten möglich ist, muss diese daher auch durchgeführt und dem pU im Stellungnahmeverfahren die Möglichkeit gegeben werden, ggf. noch fehlende Unterlagen nachzureichen, wenn eine Berücksichtigung für die Bewertung noch möglich ist. Diese Option muss insbesondere auch deshalb bestehen, weil im Rahmen der dreimonatigen Bewertungsphase keine Interaktion mit dem pU vorgesehen ist und eine ggf. vorab geprüfte formale Vollständigkeit sich nicht genau trennen lässt von inhaltlichen Bewertungsaspekten.</p> <p>Auch die AMNutzenv sieht gem. § 4 Absatz 4 Satz 2 vor, dass Dokumente der Zulassungsbehörden, die erst nach dem Beginn der Frühbewertung vorliegen, nachgereicht werden können, sofern sich dadurch die Nutzenbewertung nicht verzögert. In der Begründung zu dieser Regelung wird ganz allgemein ausgeführt, dass</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachgereichte Unterlagen dann berücksichtigt werden können, wenn „eine sachgerechte Bewertung innerhalb der Frist für die Nutzenbewertung möglich ist“. Damit ist der Gedanke der dienenden Funktion des Verfahrens bereits in der AMNutzenV angelegt.</p> <p>Wenn man allerdings von einer Präklusionswirkung mit Beginn der Bewertungsphase ausginge, bleibt anzumerken, dass dann auch nachträglich für die Bewertung potentiell negative Aspekte im Frühbewertungsprozess keine Berücksichtigung finden. Auch hier ist zweifelhaft, ob dies im Einklang steht mit dem Verfahrensziel einer richtigen und vollständigen Bewertung des Arzneimittels.</p> <p>Abschließend ist daher festzuhalten, dass das IQWiG zum einen zu Unrecht ohne nähere Diskussion von einer Unvollständigkeit des Dossiers ausgegangen ist und ohne weitere Bewertung der vorliegenden Unterlagen einen Zusatznutzen für das vorliegende Arzneimittel verneint hat, obwohl eine Bewertung auch anhand der vorgelegten Unterlagen möglich gewesen wäre.</p> <p>Jedenfalls kann der pU, sofern aufgrund der Kenntnis aus der Bewertung des Rilpivirin-Monopräparats eine geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse auch für dieses Bewertungsverfahren gefordert wird, diese auch noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachreichen, da nicht ersichtlich ist, dass das Bewertungsverfahren sich dadurch verzögern wird und nur so dem Verfahrensziel einer richtigen und vollständigen Bewertung des Arzneimittel Rechnung getragen werden kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

**hier: Wirkstoffkombination
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil**

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 29. Mai 2012
von 11.54 Uhr bis 13.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Frau Dransfeld
Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch
Herr Dr. Schlag

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH**:

Herr Dr. Noack
Herr Dr. Dr. Weigmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ViiV Healthcare GmbH**:

Herr Dr. Walli
Herr Mair

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH (BMS)**:

Frau Schäfer
Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Dr. Fleischmann
Herr Dr. Mahlich

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Dabisch
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Lietz
Herr Burgardt

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Aids-Gesellschaft e. V. (DAIG)**:

Herr Prof. Dr. Behrens

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)**:

Herr Dr. Schewe

Beginn der Anhörung: 11.54 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zur mündlichen Anhörung zur Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil.

Ich möchte zunächst die Teilnehmer feststellen: von Gilead Sciences Frau Dransfeld, Herr Kandlbinder, Herr Nowotsch und Herr Dr. Schlag; von Boehringer Ingelheim Herr Dr. Noack und Herr Dr. Dr. Weigmann; von ViiV Healthcare Herr Dr. Walli und Herr Mair; von Bristol-Myers Squibb Frau Schäfer und Herr Nouvertné; von Janssen-Cilag Herr Dr. Fleischmann und Herr Dr. Mahlich; vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Frau Dabisch und Herr Dr. Dintsios und für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Lietz und Herr Burgardt. Als weiteren Teilnehmer habe ich hier noch stehen Herrn Dr. Schewe von der Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter. – Ich sehe noch einen weiteren Teilnehmer. Wer sind Sie?

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):

Ich bin Professor Behrens, der Vertreter der Deutschen Aids-Gesellschaft.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Professor Behrens, Entschuldigung, ja, Sie stehen hier. Gut, dann sind wir komplett und können beginnen.

Wir haben Ihnen eine Ablaufskizze zur Verfügung gestellt, mit der wir versuchen, die Anhörung etwas zu strukturieren, um nicht alles auf einmal anzuhören und dann gleichzeitig über alles zu diskutieren, sondern die relevanten Punkte hintereinander abzuhandeln. Sie haben zunächst natürlich die Möglichkeit, Ihre Darstellung so vorzutragen, wie Sie möchten. Es besteht also kein Zwang, es in dieser Form zu machen. – Herr Nowotsch, ich glaube, Sie sind derjenige, der als Erster redet. Ist das richtig?

Herr Nowotsch (Gilead Sciences):

Für uns beginnt Herr Kandlbinder.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Erst einmal vielen Dank für die freundliche Begrüßung. – Sehr geehrter Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir sind heute hier, um das Eviplera[®]-Dossier ins rechte Licht zu rücken. Vor diesem Hintergrund haben wir uns natürlich Gedanken gemacht, welche Punkte zur Darstellung essenziell, elementar sind, und würden gerne Folgendes einbringen:

Den Punkt „Allgemeine Aspekte“ würden wir gerne nutzen, um hier erst einmal einen Gesamtüberblick zum Verfahren und zu unserem Dossier darzustellen.

Wir würden dann gerne ein paar Sätze zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sagen und darauf aufbauend dann den Zusatznutzen sowohl rechnerisch als auch klinisch ableiten. Der klinische Gesichtspunkt erscheint uns hier besonders relevant, um eben auch aufzuzeigen, warum dieser Zusatznutzen in der Praxis wichtig ist. Schließlich geht es hier um eine lebenslange Therapie, die gestaltet werden muss. Des Weiteren stellen wir Aspekte zum Thema Eintablettenregime vor. Das wäre ein weitergehender Punkt. Auch zu den Subgruppenanalysen würden wir gerne etwas sagen. Das war ja der Hauptgrund, um unser Dossier von der Bewertung auszuschließen.

Zu den Agendapunkten 4 „Anzahl der Patienten“ und 5 „Therapiekosten“ haben wir etwas vorbereitet, würden dies aber nur bei Bedarf vortragen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wobei Sie davon ausgehen können, dass natürlich alles, was Sie schriftlich eingereicht haben, hier allen bekannt ist.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Genau davon gehen wir aus. Wir haben das so verstanden, dass wir hier heute nur noch Akzente setzen und eventuell neue Aspekte einbringen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wir kommen also zunächst zu Punkt 1:

Allgemeine Aspekte

Sie haben das Wort.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences):

Bei der heutigen mündlichen Anhörung geht es um die Vorstellung und Diskussion des Nutzens und Zusatznutzens des rilpivirinhaltigen Single Tablet Regimens Eviplera[®]. Eviplera[®] ist ein einmal täglich einzunehmendes, komplettes antiretrovirales Therapieregime zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml. Eviplera[®] besteht aus den drei Wirkstoffen Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir. Mit Eviplera[®] steht nicht vorbehandelten HIV-Patienten ein wirksames, gut verträgliches und einfach anzuwendendes Arzneimittel zur Verfügung, das Adhärenz weiter fördert und damit positiven Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte nimmt.

Ebenfalls heute beschäftigt sich der G-BA mit der Nutzenbewertung für Rilpivirin, das als Monopräparat mit unterschiedlichen HIV-Arzneimitteln als Sockeltherapie kombiniert wird. Pharmazeutischer Unternehmer für Rilpivirin ist die Firma Janssen. Beide Dossiers weisen Besonderheiten auf, die für das Eviplera[®]-Bewertungsverfahren und die heutige Anhörung von Bedeutung sein werden.

Gemäß Beratungsgespräch mit dem G-BA war als zweckmäßige Vergleichstherapie für Eviplera[®] Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir oder in Kombination mit Abacavir/Lamivudin festgelegt. Dies galt übrigens auch für das von Janssen vorgelegte Dossier zu Rilpivirin als Monopräparat. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit als komplettes antiretrovirales Therapieregime bestehend aus drei Wirkstoffen definiert. Entsprechend der in Eviplera[®] enthaltenden Wirkstoffkombination hat Gilead das Dossier mit Bezug auf die Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir erstellt.

Gilead hatte am 15. Januar 2012 fristgerecht das Eviplera[®]-Nutzendossier vorgelegt, welches am 16. April durch das IQWiG aus formalen Gründen als unvollständig zurückgewiesen wurde. Ob Eviplera[®] einen Zusatznutzen hat, wurde daher durch das IQWiG weder geprüft noch bewertet. Der Vorwurf der Unvollständigkeit des Eviplera[®]-Dossiers beruht vermutlich auf einem bloßen Vergleich des Eviplera[®]-Nutzendossiers mit dem Rilpivirin-Nutzendossier der Firma Janssen. Der Unterschied im Datenpool und der Subgruppenanalyse in beiden Dossiers hat beim IQWiG vermutlich zu der Annahme geführt, dass das Eviplera[®]-Dossier qualitativ schlechter sei. Dabei blieb unberücksichtigt, dass sich Gilead im Eviplera[®]-Dossier richtigerweise entsprechend den G-BA-Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine der beiden zu wählenden Alternativen entschieden hat, nämlich Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir, und dies konsistent bei der Auswertung aller Studien beibehalten hat, indem die entsprechende Teilpopulation herangezogen wurde. Im Ergebnis reduzierte sich hierdurch der Datenpool im Vergleich zum Rilpivirin-Dossier von Janssen, und demzufolge unterschieden sich notwendigerweise die Datenpools zur Erstellung der beiden Dossiers. Das Eviplera[®]-Dossier war also anders, jedoch keineswegs unvollständig.

Diese Entscheidung war darüber hinaus auch in logischer Übereinstimmung mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Eviplera[®]; denn während Rilpivirin als Monopräparat bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden kann, ist bei Eviplera[®] die Therapie immer auf Rilpivirin mit der Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofovir beschränkt. Diese Sockeltherapie entspricht ja auch genau der G-BA-Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund der notwendigerweise unterschiedlichen Datenpools sind die Forderungen des IQWiG, insbesondere die nach dem Einschluss von Studien in den Datenpool oder auch nach der Durchführung von weiteren Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht oder Schweregrad, genau zu hinterfragen. Diese Aspekte stellen bekanntlich die Hauptkritikpunkte des IQWiG am Eviplera[®]-

Dossier dar und haben im Ergebnis zu der ungerechtfertigten Feststellung der Unvollständigkeit geführt.

Im Folgenden werden wir Ihnen aufzeigen, dass und aus welchen Gründen das Eviplera[®]-Dossier vollständig war und den in Anspruch genommenen Zusatznutzen nachweist. Um dennoch den Forderungen des IQWiG nachzukommen, haben wir mit der Stellungnahme neu erstellte Auswertungen und damit neue Informationen eingereicht. Diese belegen und bestätigen die Richtigkeit unserer Vorgehensweise und auch die Aussagekraft des Ursprungs dossiers. Wir halten es daher für erforderlich, dass nunmehr auf Ebene des G-BA die sachgerechte Bewertung nachgeholt wird, da die Aufbereitung des Ursprungs dossiers den Vorgaben an die Dossier-Erstellung entsprach. Diese Vollständigkeit lässt sich im Übrigen auch anhand anderer Dossiers belegen; somit machen auch Gründe der Gleichbehandlung die inhaltliche Bewertung unseres Dossiers erforderlich.

Wie bereits gesagt, der Vorwurf der Nichtvollständigkeit des Eviplera[®]-Dossiers durch das IQWiG basiert im Wesentlichen auf zwei Kritikpunkten: zum einen auf der Nichteinbeziehung der Studie C204 in den Datenpool und zum anderen auf einer vom IQWiG als fehlend angesehenen Subgruppenanalyse.

Zum ersten Punkt, der Nichteinbeziehung der Studie C204 in den Datenpool: Die Forderung des IQWiG zur Einbeziehung der Studie C204 ist auf den ersten Blick nachvollziehbar. Fakt ist, dass von 182 randomisierten Patienten dieser Studie lediglich 25 der für Eviplera[®] bewertungsrelevanten Patientenpopulation entsprechen. Man hätte diese 25 Patienten also in die Metaanalyse einbeziehen können. Gileads Entscheidung zum Ausschluss der Studie C204 basiert auf zwei Aspekten: zum einen der fehlenden Stratifizierung nach Ausgangsviruslast und dem damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzial und zum anderen der geringen Patientenfallzahl. Die Fallzahl ist schlichtweg zu klein, um einen Einfluss auf die Ergebnisse und damit auf das Ausmaß und die Art des Zusatznutzens zu haben, beeinträchtigt aber die Aussagekraft der vorhandenen Ergebnisse durch das hohe Verzerrungspotenzial. Wir stellen dies später noch en détail dar.

Dass die Studie C204 kritisch zu betrachten ist, zeigt sich auch im Rilpivirin-Dossier. Obschon die Studie eingeschlossen war, wurde sie an verschiedenen Stellen aufgrund des Verzerrungspotenzials herausgerechnet, beispielsweise in den Metaanalysen für virologisches Versagen, also zur Wirksamkeit, und für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie Hautausschlägen. Wir meinen deshalb, dass wir die Studie C204 zu Recht aus methodologischen Gründen von der Bewertung ausgeschlossen haben. Mit dem IQWiG sind wir darüber hinaus einer Meinung, dass die Studie C204 wegen der geringen Patientenzahl keine wesentliche Bedeutung für die Bewertung hat.

Zum zweiten Punkt, zur Nichtdurchführung von nach Auffassung des IQWiG relevanten Subgruppenanalysen. Dies ist der entscheidende Grund für das IQWiG, das Dossier als unvollständig zurückzuweisen. An späterer Stelle werden wir die statistischen Gründe beschreiben, die uns bewegen haben, keine weiteren Subgruppenanalysen durchzuführen. Wir werden später en détail hierzu berichten. An dieser Stelle ist uns wichtig, formale Punkte anzusprechen, die höchst relevant sind.

Bisher ist noch nie ein Dossier wegen Unvollständigkeit aufgrund fehlender Subgruppenanalysen von der Bewertung ausgeschlossen worden. Aus unserer Sicht hat das IQWiG damit eine Wertentscheidung getroffen, die es nicht treffen darf. Aufgabe des IQWiG ist es, ein wissenschaftliches Gutachten zu der Nutzenbewertung zu verfassen, um damit dem G-BA eine Beurteilungsgrundlage zu bieten. Es kann dabei das etwaige Fehlen von Subgruppenanalysen monieren. Die Entscheidung, ob dies eine Unvollständigkeit begründet, muss dann aber allein dem G-BA obliegen. Die Durchführung von Subgruppenanalysen wird weder in der Verfahrensordnung des G-BA noch in der Dossiervorlage explizit gefordert. Subgruppenanalysen sollen durchgeführt werden, soweit diese als sinnvoll erscheinen. Wie bereits früher dargestellt, fokussierte das Eviplera[®]-Dossier in Analogie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits im Hauptteil auf den Daten der dritten Teil- bzw. Subpopulation, nämlich der Gruppe der Patienten mit der Kombination aus Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml. Subgruppenanalysen wurden also gemacht und berichtet.

Darüber hinaus ist auffällig, dass das IQWiG fehlende Subgruppenanalysen in anderen Dossiers nie massiv moniert hat. Auch in anderen Verfahren wurde der Verzicht auf Subgruppenanalysen nicht entsprechend begründet. Dies hat bisher nie zu einer Bewertung als unvollständig geführt. Als Beispiele seien hier die Nutzenbewertungen zu **Pirfenidon**, Belimumab und Retigabin genannt. Bei Pirfenidon schreibt das IQWiG in seinem Bericht, dass aufgrund nicht eingebrachter

Subgruppenanalysen etwaige unterschiedliche Effekte in Subpopulationen nicht vorliegen und deshalb nicht in die Nutzenbewertung eingehen.

Des Weiteren möchten wir anmerken, dass Gilead die durch die Verfahrensordnung eingeräumte Möglichkeit der formalen Prüfung der Vollständigkeit seines Dossiers in Anspruch genommen hatte. In der Checkliste zur formalen Vollständigkeit des Dossiers hat der G-BA im Prüfvermerk ausgeführt, dass im Bereich Methodik und Subgruppen der entsprechende Abschnitt textlich gefüllt sein sollte, und zwar mit den Worten – ich zitiere – „zum Beispiel: es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt“. Der G-BA hat nicht gefordert, dass dieser Hinweis zusätzlich begründet wird. Der konkrete Ausfüllungsvorschlag des G-BA zeigt zweierlei: Zum einen sind keineswegs stets und regelhaft Subgruppenanalysen im Hinblick auf das Geschlecht durchzuführen; denn sonst hätte der G-BA von vornherein den konkreten Ausfüllungshinweis nicht geben dürfen. Zum anderen muss der Verzicht auf Subgruppenanalysen nicht stets begründet werden; denn sonst hätte der G-BA in seinem Prüfvermerk verlangen müssen, neben dem oben zitierten Hinweis zusätzlich eine Begründung einzutragen.

Aus dem Aufgezeigten wird ersichtlich, dass die Auffassung des IQWiG zur verpflichtenden Vorlage von Subgruppenanalysen nicht zutreffen kann, weil die geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse hier nicht zu erstellen und vorzulegen war. Darüber hinaus rechtfertigt ihr Fehlen auch nicht das Urteil, allein aus formalen Gründen einen Zusatznutzen verneinen zu können. Dies zeigen auch die Beispiele aus anderen Nutzenbewertungen.

Zusammenfassend möchten wir Folgendes festhalten: Das von Gilead eingereichte Dossier war vollständig und hat den formalen Anforderungen genügt. Es hätte vom IQWiG bewertet werden können und müssen. Eine Zurückweisung des Dossiers allein aus formalen Gründen, obwohl die geforderte Information nicht bewertungsrelevant ist, entspricht nicht dem Zweck des Nutzenbewertungsverfahrens. Zudem würde dies hier auch zu dem widersinnigen Ergebnis führen, dass für zwei rilpivirinhaltige Produkte grob unterschiedliche Nutzenbewertungen vorliegen. Wie sollte man dies Ärzten oder Patienten nachvollziehbar erklären?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Nowotsch. Sie haben zu den allgemeinen Aspekten vorgetragen.

Gibt es jetzt dazu vonseiten der anderen anzuhörenden Sachverständigen Anmerkungen? Juristische Ausführungen sind ja schon gemacht worden. – Ja, Herr Burgardt.

Herr Burgardt (BPI):

Vielen Dank, Herr Dr. Hess. – Ich werde gleichwohl versuchen, die juristischen Ausführungen noch zu ergänzen.

Im Raum steht ja die Bewertung des Gilead-Dossiers durch das IQWiG als inhaltlich unvollständig. Sie können sich vorstellen, dass dem aus der Sicht des Verbandes eine große Bedeutung zukommt. Es ist ja eine allgemeine Frage, wann eine entsprechende Rechtsfolge getroffen werden kann, dass ein Dossier nicht bewertet werden kann und deshalb ein Zusatznutzen aus formalen Gründen als nicht gegeben erachtet wird.

Das IQWiG beanstandet, dass durch Gilead nach seinen Erkenntnissen relevante und in den Dossierunterlagen grundsätzlich geforderte Subgruppenanalysen ohne Begründung nicht vorgelegt wurden. Diese Auffassung teilen wir nicht. Das Besondere hier ist, dass der Vorwurf des IQWiG, dass eine Subgruppenanalyse differenziert nach Geschlecht für den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ relevant sei, auf dem Dossier für das Rilpivirin-Monopräparat beruht, also auf einer Erkenntnis, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlag und auch nicht durch allgemein anerkannte Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft unterstützt wird.

Ich werde im Folgenden fünf Punkte nennen, die zeigen, weshalb man meiner Meinung nach hier nicht von einer Unvollständigkeit sprechen kann.

Der erste Punkt. Ich meine, dass die geforderte Subgruppenanalyse nicht relevant gewesen ist und dass das IQWiG auch nicht ausreichend begründet, warum sie hätte vorgelegt werden müssen. Die Dossiers für Edurant[®], also das Rilpivirin-Monopräparat, und für Eviplera[®], das hier zu beurteilende Kombinationspräparat, beruhen auf unterschiedlichen Datenpools, aber auf den gleichen Studien. Das hat das IQWiG nicht ausreichend reflektiert.

Auf der Gesamtstudienzebene hat eine Untersuchung der Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht stattgefunden, ohne dass es Anhaltspunkte dafür gegeben hat, dass eine solche Effektmodifikation besteht. Das ist wichtig, weil es nach Anlage 2 der Verfahrensordnung zu Modul 4 im 5. Kapitel unter Nummer 4.2.5.5 heißt, dass Subgruppenanalysen nur vorzulegen sind, soweit sie sinnvoll sind oder wenn sie a priori geplant waren. Das ist auf der Ebene der hier relevanten Zulassungspopulation nicht der Fall gewesen. A priori geplant waren sie eh nicht, sie waren aber auch aus den beiden Gründen, die ich eben nannte, nicht sinnvoll. Auf der Gesamtstudienzebene hatte man keinen Hinweis auf die Effektmodifikation, obwohl man diesen Aspekt untersucht hat. Auch nach den bisherigen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft war für den hier relevanten Endpunkt des virologischen Ansprechens überhaupt nicht zu erwarten, dass bei der antiretroviralen Medikation je nach dem Geschlecht eine Modifikation eintritt.

Ich denke daher, dass das Edurant[®]-Dossier, also das Dossier für das Rilpivirin-Monopräparat, als nachträgliche Erkenntnis – es war Gilead zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht bekannt – kein hinreichender Grund dafür ist, nun davon auszugehen, dass es sinnvoll gewesen wäre, die Analyse voll durchzuführen. Nur noch einmal zur Erklärung: Gilead und Janssen haben die Dossiers nicht zusammen erarbeitet, sondern jeweils getrennt voneinander. Daher hatte Gilead das Wissen nicht, dass Janssen eine entsprechende Untersuchung durchgeführt und diese ein anderes Ergebnis gezeigt hat. Die Subgruppenanalyse wäre also nicht sinnvoll gewesen, was sie laut Verfahrensordnung aber sein soll.

Der zweite Punkt. Die formale Vorprüfung durch den G-BA ist – das ist eben schon kurz erwähnt worden – durchgeführt worden. Dabei ist entsprechend der Checkliste zur formalen Vollständigkeit ein Prüfvermerk angebracht worden. Im Prüfvermerk ist darauf hingewiesen worden, dass ein entsprechender Hinweis fehlte – wörtlich –: „zum Beispiel: es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt“. Ich folgere daraus zweierlei.

Einmal, dass nicht stets und regelhaft Subgruppenanalysen im Hinblick auf das Geschlecht durchgeführt werden müssen; denn sonst hätte der G-BA ja nicht den Ausfüllungsvermerk gegeben, dass man zum Beispiel hineinschreibt: „es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt“. Wäre dies der Fall, hätte man das anders schreiben müssen.

Die zweite Schlussfolgerung daraus ist, dass der Verzicht darauf, Subgruppenanalysen durchzuführen, nicht begründet werden muss; denn sonst hätte der G-BA in seinem Prüfvermerk ja nicht nur darauf hingewiesen, dass man das Feld nicht ausgefüllt hat, sondern er hätte zusätzlich darauf hingewiesen, dass auch nicht begründet worden ist, warum keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde. Auch dieser Hinweis fehlte. Ich fühle mich daher durch die formalen Vorwürfe des G-BA in meiner Auffassung bestätigt, dass Gilead zu Recht darauf verzichtet hat und es auch nicht weiter begründen musste.

Der dritte Punkt. Ich bin der Auffassung, dass keine Unvollständigkeit im Rechtssinne vorliegt. Dass nicht jede Unvollständigkeit eine solche im Rechtssinne ist, liegt ja auf der Hand; sonst hätte man kein Stellungnahmeverfahren und kein Anhörungsverfahren, in dem wir uns ja heute befinden. Richtig ist, dass in § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V steht, dass ein unvollständiges Dossier keinen Zusatznutzen belegen kann. Aber diese Regelung hat ja keinen Sanktionscharakter nach dem Motto: Ich bekomme eine Strafe, weil ich irgendetwas nicht getan habe. Vielmehr muss eine solche Regelung für den Fall getroffen werden, dass ein Dossier nicht bewertet werden kann. Die unvollständige Vorlage muss also wertungsmäßig einer Nichtvorlage entsprechen, damit diese Sanktion – so nenne ich es einmal – entsprechend ausgeführt wird. Dass der G-BA das in der Vergangenheit auch so gesehen hat, zeigen ja die Beispiele, die Gilead gerade zitiert hat: Sonstige Fälle der Nichtvorlage von Subgruppenanalysen haben nicht zu einer Verneinung des Zusatznutzens aus formalen Gründen geführt.

Selbst wenn man der These anhängt, dass etwas gefehlt hat, dann hätte sich das Fehlen ja auf den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ beschränkt. Alle anderen Endpunkte, die ja ebenfalls einen Zusatznutzen von Eviplera[®] belegen, hätte man ohne Weiteres bewerten können. Zumindest insoweit hätte eine Bewertung also durchgeführt werden können, und nur ein Endpunkt wäre möglicherweise nicht in der erforderlichen Schärfe bewertbar gewesen.

Mir ist auch wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass das Verfahrensrecht – wir reden ja bei den Modulen, die Anwendung finden, über verfahrensrechtliche Regelungen – nur eine dienende Funktion hat. Es geht letztlich darum, eine inhaltlich richtige Entscheidung zu gewährleisten, nicht aber darum, aus formalen Gründen eine inhaltliche Entscheidung zu vermeiden. Das wäre nach

meiner Auffassung ein Missbrauch von verfahrensrechtlichen Regelungen und würde nicht dem Ziel des Verfahrens entsprechen.

Ferner meine ich, dass das Dossier allein schon deshalb nicht unvollständig sein kann, weil die geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse zu keinem anderen Ergebnis führen würde und auch nicht geführt hat. Gilead hat diese ja nachträglich vorgelegt. Sie belegt, dass kein Anhaltspunkt hinsichtlich Effektmodifikation durch das Geschlecht besteht. Also das, was Gilead in diesem Punkt angenommen hat, hat sich tatsächlich als zutreffend erwiesen.

Ich bin auch der Auffassung, dass es in diesem Bewertungsverfahren zwangsläufig immer wieder Fälle geben wird, in denen das Dossier nicht alle Fragen klärt, ganz einfach deshalb, weil der G-BA und das IQWiG manche Fragen nicht hinreichend geklärt sehen und weil es Missverständnisse gibt. Aus diesem Grunde ist ja dieses Verfahren, das Stellungnahme- und Anhörungsverfahren, geschaffen worden; dort sollen Zweifel ausgeräumt werden. Das heißt, die verfahrensrechtlichen Regelungen dienen dazu, dass offene Fragen ausgeräumt werden und nicht zur Zurückweisung aus formalen Gründen führen. Ich finde, ein formaler Zurückweis in einem solchen Verfahren ist immer die frustrierendste Entscheidung. Wir sind daher der Auffassung, dass das Dossier im Rechtssinne vollständig war. Offene Fragen kann es geben, aber das Stellungnahme- und Anhörungsverfahren dient dazu, diese zu klären.

Vierter Punkt. Gilead hat nachträglich neue Erkenntnisse und Unterlagen vorgelegt. Man kann sich jetzt darüber streiten, ob sie berücksichtigt werden müssen oder nicht. Man muss dazu sagen, dass die Diskussion hinsichtlich der Vorlage oder Nichtvorlage der Subgruppenanalyse anlässlich des Edurant®-Dossiers, also des Dossiers von Janssen-Cilag für das Rilpivirin-Monopräparat, entstanden ist. Dieses ist für Gilead eine neue Erkenntnis gewesen. Denn erst als das Dossier auf der G-BA-Homepage veröffentlicht wurde, ist es Gilead bewusst geworden, dass an dieser Stelle eine neue Tatsache im Raum stand, zu der man Stellung nehmen muss. Das ist dann auch im Stellungnahmeverfahren geschehen. Mir ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass für Gilead, bevor diese Information veröffentlicht war, kein Anlass bestand, eine Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts zu vermuten. Aus den Gründen, die ich eben dargestellt habe, musste auch kein entsprechender Anlass bestehen.

Die nachträgliche Vorlage von Unterlagen ist keineswegs ausgeschlossen, auch wenn das Gesetz von unvollständigen Dossiers spricht. In § 4 Abs. 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – Sie, Herr Dr. Hess, werden das ja genauso gelesen haben wie ich – steht ganz klar, dass Unterlagen selbstverständlich nachgereicht werden können, wenn diese innerhalb der Frist zur Nutzenbewertung noch bewertet werden können.

Ziel des Gesamtverfahrens, über das wir hier heute reden – die Nutzenbewertung ist ja nur Teillakt; es soll ja in einem Erstattungsbeitragsverfahren enden –, ist es, zu fairen und sachgerechten Entscheidungen zu kommen. Genau diesem Zweck dienen die Dossievorlagen. Sie haben nicht die Aufgabe, formale Hürden als Selbstzweck zu errichten. Die Unterlagen und Erkenntnisse, die Gilead nachträglich vorgelegt hat, belegen, dass die Vorgehensweise bei der Dossiererstellung völlig in Ordnung war; denn die Ergebnisse ändern sich nicht. Damit wird bestätigt, dass die wissenschaftliche methodische Herangehensweise von Gilead angemessen und richtig war und dass das Ursprungsdossier die für die Bewertung relevanten Ergebnisse vollständig wiedergibt. Aus diesem Grunde sehe ich keinen Grund für eine Zurückweisung.

Ich meine vielmehr, dass die Vorgehensweise des IQWiG ein Fehlverständnis seiner eigenen Rolle zeigt. Aufgabe des IQWiG ist es ja – so steht es in der gesetzlichen Begründung –, ein wissenschaftliches Gutachten zu erstellen, das als Bewertungsgrundlage für den G-BA dienen soll, die Nutzenbewertung sachgerecht abschließen zu können. Deshalb macht es wenig Sinn, wenn das IQWiG selbst darüber entscheidet, ob ein Dossier vollständig oder unvollständig ist. Wichtige Bewertungsfragen würden dem G-BA jetzt eigentlich in Form eines IQWiG-Gutachtens vorliegen. Das tun sie in diesem Fall aber nicht, sodass der G-BA dadurch natürlich auch eine umfassendere Bewertungsaufgabe hat, als es sonst der Fall wäre. Das zeigt mir sehr deutlich, dass das IQWiG selbst nicht über die Unvollständigkeit entscheiden, sondern seinen gesetzlichen Auftrag erfüllen sollte.

Der letzte und fünfte Punkt ist Gleichbehandlung. Ich sagte ja eben schon einmal, dass mir keine anderen Bewertungsverfahren bekannt sind, in denen eine fehlende Subgruppenanalyse dazu geführt hat, dass das Dossier aus formalen Gründen zurückgewiesen wurde, also formal kein Zusatznutzen bestätigt wurde.

Beim Punkt Gleichbehandlung spielt auch ein zweiter Aspekt eine Rolle. Auch ich glaube – Gilead hat dies gerade ausgeführt –, dass wir ein kaum vermittelbares Ergebnis hätten, wenn die Monoanwendung positiv bewertet würde, also ein Zusatznutzen festgestellt, beim Eviplera®-Präparat, also der Kombination, hingegen kein Zusatznutzen festgestellt würde. Ich glaube, das würde für Verwirrung sorgen. Vor einigen Wochen stand in der *Deutschen Apotheker Zeitung* – dort gibt es eine Rubrik über neue Arzneimittel und auch über die Nutzenbewertung – sinngemäß die Überschrift: „Zusatznutzen nur für das Monopräparat“. Ich glaube, das versteht kein Mensch. Deshalb bin ich der Auffassung, dass die richtige Herangehensweise ist, die Erkenntnisse, die Gilead hier vorgelegt hat, die zu dem in Anspruch genommenen Zusatznutzen führen, insgesamt zu würdigen. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Burgardt. Ich glaube, dass wir diese juristischen Aspekte damit ausdiskutiert haben. Sie müssen natürlich geprüft werden – das ist völlig klar –, aber dazu gebe ich jetzt keine Stellungnahme ab. Sie müssen noch einmal im Kreise unserer Juristen geprüft werden. Ich glaube, zu diesem Aspekt ist alles vorgetragen, sodass wir diese juristische Seite jetzt verlassen und uns der fachlichen Seite zuwenden sollten.

Es ist in der Tat so, dass Sie, da das IQWiG gar nicht in eine eigentliche Bewertung eingestiegen ist, jetzt Gelegenheit haben, hier aus Ihrer Sicht etwas zum Zusatznutzen auszuführen und anhand dessen, was Sie ergänzend vorgebracht haben, auch noch einmal darzulegen, warum Sie davon ausgehen, dass Ihr Produkt einen Zusatznutzen hat und welches Ausmaß dieser Zusatznutzen aus Ihrer Sicht hat.

Wir kommen also zu Punkt 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie

und zu Punkt 3:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Herr Kandlbinder, Sie beginnen wieder.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Ich möchte gleich an dieser Stelle, sozusagen als gute Überleitung, feststellen: Wäre das Dossier bewertet worden, hätte das IQWiG zu der Feststellung kommen müssen, dass für Eviplera® ein Beleg für einen Zusatznutzen mit erheblichem Ausmaß vorliegt. Dies gilt sowohl auf Basis des eingereichten Dossiers als auch auf der Basis der nachträglich durchgeführten Analysen, die wir im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereicht haben.

Vor dem Hintergrund des Dargestellten möchten wir also hier in diesem Verfahren darum bitten, dass der G-BA diese ungerechtfertigte formale Zurückweisung heilt, indem er den Zusatznutzen von Eviplera® nunmehr im Stellungnahmeverfahren feststellt. Hierzu liegen wirklich alle Daten und Analysen in nachvollziehbar aufbereiteter Form vor. Es liegt sogar ein Nutzendossier zum Monopräparat vor, das auch Rückschlüsse auf einen Zusatznutzen von Eviplera® zulässt.

Wir möchten heute die Chance nutzen, die Unterschiede der beiden Dossiers verständlich herauszuarbeiten, aber gleichzeitig auch die Brücke zwischen beiden Produkten zu schlagen. Es darf aus unserer Sicht keinesfalls zu grob unterschiedlichen Bewertungen der beiden Produkte kommen, weil man das niemandem, weder Ärzten noch Patienten, verständlich machen könnte.

Ich würde jetzt gerne den Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ aufgreifen und ganz kurz dazu Stellung nehmen. Der Unterausschuss Arzneimittel hatte in unserem damaligen Beratungsgespräch Efavirenz in Kombination mit zwei nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, kurz NRTI, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Vergleichs-NRTIs waren Emtricitabin plus Tenofovir oder Abacavir plus Lamivudin. Gilead ist der Festlegung des G-BA gefolgt und hat sich für Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir als Vergleichstherapie entschieden. Grundlage hierfür bildeten die Leitlinien, die Verordnungshäufigkeiten im Markt und der in den klinischen Studien der Phase III verwendete Komparator.

An dieser Stelle scheint uns folgende Anmerkung besonders wichtig: Die HIV-Infektion muss generell individualisiert behandelt werden. Grundlage der Therapieentscheidung sind virale Faktoren,

dabei insbesondere Resistenzmutationen und substanzbezogene Aspekte wie Interaktionen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Von großer Bedeutung sind jedoch auch patientenindividuelle Faktoren wie Krankheitsstatus, Komorbiditäten oder auch Lebensstil. Dabei kann nicht von methodologisch definierbaren Populationen ausgegangen werden, da die genannten Parameter beim Patienten individuell und beliebig kombiniert auftreten.

Alle wichtigen nationalen und internationalen Leitlinien, zum Beispiel die deutsch-österreichischen, die europäischen sowie die US-amerikanischen Leitlinien, tragen daher der Notwendigkeit einer individualisierten Therapie Rechnung und empfehlen verschiedene Kombinationen bzw. Wirkstoffe für die Initialtherapie. Insofern gibt es keine Kombination, die als alleinige Standardtherapie gelten kann. Selbst Efavirenz, der in Deutschland am häufigsten verordnete dritte Wirkstoffpartner, wird lediglich bei etwa 25 Prozent der Patienten verschrieben. Das sind Daten aus dem IMS PharmaScope 2012. Dessen ungeachtet haben wir die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Produkt Eviplera® vollumfänglich akzeptiert und unser Dossier darauf ausgerichtet. Vor diesem Hintergrund kommen wir nun zur Darstellung des Zusatznutzens.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences):

Wir werden bei der Darstellung des Zusatznutzens von **Eviplera®** zunächst den auf Basis der *Allgemeinen Methoden 4.0* des IQWiG ermittelten patientenrelevanten Zusatznutzen darstellen und danach die klinische Relevanz dieses Zusatznutzens verdeutlichen. Die Analysen wurden ursprünglich auf Basis der bewertungsrelevanten Subpopulationen aus den Phase-III-Studien C209 und C215 sowie zusätzlich neu auch unter Einbeziehung der Phase-IIb-Studie C204 durchgeführt. Diese Metaanalysen, und zwar sowohl die ursprünglichen als auch die neuen, ergaben für **Eviplera®** insgesamt fünf Belege für patientenrelevante Zusatznutzen, die im Ausmaß als beträchtlich zu bezeichnen sind. Hinzu kommt ein Beleg, der einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Alle Zusatznutzen beruhen auf der besseren Verträglichkeit von Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir gegenüber der efavirenzhaltigen Vergleichstherapie. Im Folgenden werden die Zusatznutzen im Einzelnen dargestellt.

Insbesondere traten mittelschwere und schwere unerwünschte Ereignisse der Grade 3 und 4 unter Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir signifikant seltener auf. Das relative Risiko betrug 0,55; die obere Grenze des 95-prozentigen Konfidenzintervalls lag bei 0,84. Dies entspricht definitionsgemäß einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Darüber hinaus ergab sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen aus der signifikant geringeren Inzidenz von Hautausschlägen. Hier betrug das relative Risiko 0,36; die obere Grenze des 95-prozentigen Konfidenzintervalls lag bei 0,73. Auch Schwindel wurde unter Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir signifikant seltener berichtet. Das relative Risiko dazu betrug 0,39 mit einem oberen Wert für das 95-prozentige Konfidenzintervall von 0,56, sodass auch hier ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt.

Die unter Efavirenz häufig auftretenden und von daher besonders relevanten zentralnervösen Nebenwirkungen wurden auf verschiedenen Ebenen ausgewertet, zum Beispiel auf der System-Organ-Class-Ebene. Über Störungen im Nervensystem, also entsprechend definierte Nebenwirkungen, berichteten signifikant weniger Patienten. Mit einem relativen Risiko von 0,71 bei einem oberen KI-Wert von 0,86 lässt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten.

Zusätzlich zur Auswertung der SOC-Ebene für Störungen im Nervensystem wurden unerwünschte zentralnervöse Ereignisse von besonderem Interesse definiert und innerhalb eines neuropsychiatrischen, eines neurologischen und eines psychiatrischen Komplexes ausgewertet. Sowohl für die neuropsychiatrischen als auch für die neurologischen Nebenwirkungen ließ sich entsprechend der folgenden Werte jeweils ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. Die relativen Risiken lagen bei 0,67 für den neuropsychiatrischen Komplex und bei 0,58 für den neurologischen Komplex. Die entsprechenden oberen Werte für das Konfidenzintervall lagen bei 0,8 und 0,72.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt Herr Schlag.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Danke schön. – Nach Darstellung des rechnerischen Zusatznutzens ist es nach unserer Auffassung auch wichtig, den gefundenen Nutzen in einen klinischen Kontext zu bringen. Dies ist insbesondere der Tatsache geschuldet, dass die HIV-Therapie eine lebenslange Therapie darstellt. Hier können Vorteile in der Verträglichkeit eine große klinische Relevanz haben.

Mit der Einführung der HAART als Triplekombination im Jahr 1995 konnte die Replikation des HIV-Virus nachhaltig unterdrückt werden. Seither ist es das Ziel, die Persistenz der Therapien, insbesondere der Initialtherapien, zu steigern. Publikationen belegen jedoch, dass auch unter aktuellen Kombinationstherapien Therapiewechsel immer noch häufig sind. Luigia Elzi berichtete zum Beispiel aus der Schweizer HIV-Kohorte, dass in der Kalenderperiode 2005 bis 2008 in 47 Prozent der Fälle Unverträglichkeit der primäre Grund für eine Therapiemodifikation war, gefolgt von ärztlicher Entscheidung mit 23 Prozent und Patientenwunsch mit 17 Prozent.

Therapiewechsel aufgrund von Unverträglichkeiten sind aus ärztlicher und auch aus Patientensicht höchst relevant. Einerseits bedeuten sie einen Mehraufwand für Arzt und Patient und damit mehr Kosten für die Krankenversicherung. Andererseits schränken sie die Therapieoptionen ein. Unerwünschte Ereignisse beeinflussen auch die Bereitschaft von Patienten, mit einer HIV-Therapie zu beginnen, sowie die Adhärenz unter einer laufenden Therapie. Valerie Stone befragte 299 vorbehandelte HIV-Patienten, welche Faktoren ihre Adhärenz am meisten beeinflussen. Neben Tablettenanzahl und Dosierungshäufigkeit wurden unerwünschte Ereignisse am häufigsten genannt. Diese Studie wurde 2004 publiziert. Dabei ist interessant, dass in etlichen Studien, so zum Beispiel von Wu, publiziert 2008, Elzi – diese Studie wurde schon erwähnt –, publiziert 2010, und Mocroft aus der EuroSIDA, publiziert 2005, ein höherer CD4-Wert bei Therapiebeginn mit einem höheren Risiko eines Therapiewechsels verbunden war. Die Autoren begründen dies mit der geringeren Bereitschaft von Patienten, bei subjektiv geringerem Krankheitserleben Unverträglichkeiten zu tolerieren. Eine bessere Verträglichkeit spielt daher heute eine wahrscheinlich noch größere Rolle, da die Leitlinien einen immer früheren Therapiebeginn empfehlen.

Bei einer von der HIV-Aktivistengruppe NAM 2009 durchgeführten Internetumfrage, an der fast 2.200 Patienten teilnahmen, gaben fast 80 Prozent der Teilnehmer an, dass sie vor einem Therapiestart starke Bedenken wegen unerwünschten Ereignissen hätten. Weitere 45 Prozent gaben Stigma als wichtige Sorge an. Stigma im Zusammenhang mit einer HIV-Therapie hängt wiederum mit äußerlich erkennbaren unerwünschten Ereignissen, aber auch mit der Tabletteneinnahme zusammen. Beides kann zu einer unfreiwilligen Bekanntgabe der HIV-Infektion führen.

Vor diesem Hintergrund ist die in Studien gezeigte bessere Verträglichkeit von Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir zu beurteilen. Die geringere Inzidenz mittelschwerer und schwerer unerwünschter Ereignisse, zentralnervöser unerwünschter Ereignisse sowie von Hautausschlägen werden zu weniger Therapiemodifikationen führen. In den Studien C209 und C215 war demgemäß die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen in den ersten 48 Wochen unter Efavirenz mit Emtricitabin/Tenofovir mit 8 Prozent signifikant höher als unter Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir mit 3 Prozent.

Bei der besseren Verträglichkeit ist nicht nur der rein medizinische Aspekt von Bedeutung, sondern in gleichem Ausmaß auch der psychologische. Ein Hautausschlag ist zum Beispiel ein äußerlich sichtbarer Effekt, der zu Fragen hinsichtlich der Ursachen und damit zur unbeabsichtigten Bekanntgabe einer HIV-Infektion führen kann. Dies ist besonders in der homosexuellen Community, die gut vernetzt und zum Thema HIV gut informiert ist, von hoher Relevanz. Die geringere Inzidenz von Hautausschlägen unter Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir ist daher von hoher Patientenrelevanz. Unter Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir betrug in den Studien die Inzidenz 14 Prozent, während sie bei Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir nur 4 Prozent betrug.

Die geringere Inzidenz zentralnervöser unerwünschter Ereignisse unter Rilpivirin ist ebenfalls von hoher Patientenrelevanz. Die Befürchtungen auf ärztlicher Seite sind primär, dass Patienten eine efavirenzhaltige Therapie aufgrund der subjektiv belasteten Nebenwirkungen unkontrolliert abbrechen. Dabei ergeben sich das Risiko einer Resistenzentwicklung und nachfolgend ein Verlust von Therapieoptionen.

Weitere Bedenken ergeben sich aus der hohen und persistierenden Inzidenz von Schwindel unter Efavirenz. Dies stellt ein Risiko dar, besonders bei Personen, die beruflich Maschinen bedienen,

Kraftfahrzeuge lenken oder anderweitig hochkonzentriert arbeiten müssen. Efavirenz wird auch bei Personen mit psychiatrischen Komorbiditäten in der Anamnese eher vermieden, da diese Personen ein größeres Risiko für schwere psychiatrische Nebenwirkungen wie Depressionen oder Psychosen zu besitzen scheinen.

Während die zentralnervösen Störungen von Efavirenz vermehrt in den ersten ein bis zwei Monaten nach Therapiebeginn auftreten, bleibt ihre Prävalenz auch danach höher als unter anderen Therapien. So berichtete zum Beispiel Fumaz 2005 im *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, JAIDS*, dass von den Patienten, die mindestens ein Jahr Efavirenz eingenommen hatten, noch immer 21 Prozent über Schwindel klagten, während dies unter einem proteaseinhibitorhaltigen Regime nur 5 Prozent waren. Laura Waters führte eine randomisierte Studie durch, in der Patienten mit subjektiv erlebten zentralnervösen unerwünschten Ereignissen unter einem stabilen efavirenzhaltigen Regime eingeschlossen wurden. Die mediale Therapiedauer dieser stabilen Efavirenz-Therapie betrug 21,4 Monate, also fast zwei Jahre. Nach Umstellung auf den NNRTI Etravirin im Rahmen dieser Studie bildeten sich die zentralnervösen unerwünschten Ereignisse wie Schlaflosigkeit und Nervosität signifikant zurück. Die Studie wurde 2011 in *AIDS* publiziert. In der klinischen Studie ACTG5097s war selbst nach 184 Wochen, also ungefähr dreieinhalb Jahren, unter Efavirenz die zentralnervöse Symptomatik höher ausgeprägt als vor Therapiebeginn mit Efavirenz.

Damit steht also einer großen Patientengruppe eine bedeutsame Therapieoption nicht zur Verfügung. In solchen Fällen wird bisher alternativ häufig eine Therapie mit einem geboosteten Protease-Inhibitor oder einem Integrase-Inhibitor verschrieben. Beide Therapieoptionen sind mit deutlichen Mehrkosten verknüpft und können noch andere Nebenwirkungen aufweisen.

Wir stellen also fest, dass der rechnerische Zusatznutzen im Bereich der Nebenwirkungen klinisch von höchster Relevanz ist. – Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Schlag. Jetzt frage ich die anderen Geladenen, ob sie diese Ausführungen teilen oder vielleicht ergänzen wollen. Das ist ja der Kernpunkt. – Bitte schön, Herr Schewe.

Herr Dr. Schewe (dagnä):

Herr Dr. Hess! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal bedanke ich mich für die Einladung und möchte als Sprecher der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter eine Stellungnahme abgeben.

Zunächst einmal begrüßen wir ausdrücklich, dass das IQWiG die Viruslast als Surrogatmarker für einen patientenrelevanten Outcome, nämlich Morbidität und Mortalität an Aids, akzeptiert hat. Ich finde, das ist ein ganz wichtiger Punkt. Denn heutzutage sind Studien mit klinischen Endpunkten im Bereich HIV eigentlich nicht mehr machbar und ethisch schwer vertretbar. Andererseits haben wir im Bereich HIV weiterhin einen klinischen Bedarf an neuen Substanzen und an Weiterentwicklungen, weil die bestehenden Substanzen eben doch ihre Schwächen haben.

Ebenfalls begrüßen wir, dass die Vermeidung eines Schadens ausdrücklich auch als relevanter Zusatznutzen definiert ist. Das halten wir für sehr wichtig. Die Therapien, die wir derzeit haben, sind so gut, dass wir in klassischen Studien, die über ein oder zwei Jahre laufen, Erfolgsquoten von 80 bis 90 Prozent haben. Das heißt, Unterschiede zwischen verschiedenen Therapien herauszuarbeiten ist über die biologische Effektivität kaum möglich, sondern geschieht, wie auch in diesem Fall, über das Auftreten von Nebenwirkungen.

Hierbei – das ist ja von Herrn Schlag schon sehr schön beschrieben worden – sind die zentralnervösen Nebenwirkungen von Efavirenz von großer Bedeutung. Jeder, der schon einmal einen Patienten gesprochen hat, der die Substanz Efavirenz genommen hat, kennt Berichte, dass der Patient sich nach der ersten Tablette wie durch den Wind, um es einmal lax auszudrücken, gefühlt hat. Diese Substanz stört die Schlafarchitektur; die REM-Phasen werden verkürzt. Sie verursacht einen Zustand, in dem die Patienten nicht wissen, ob sie wach sind oder schlafen. Das ist insbesondere zu Beginn der Therapie sehr ausgeprägt und levelt sich bei den meisten Patienten – ich würde mal sagen, bei 80 Prozent – in den ersten zwei Monaten auf ein sehr geringes Niveau. Bei 20 Prozent der Patienten persistiert es jedoch über lange Zeit – die entsprechende Studie ist ja schon zitiert worden –, sodass wir bei diesen Patienten gezwungen sind, die Therapien zu wechseln. Ein erklecklicher Anteil an Patienten kommt also für die Efavirenztherapie nicht infrage, obwohl sie, so

würde ich sagen, derzeit State of the Art ist und auch deswegen als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben wurde.

Zu den methodologischen Dingen möchte ich gar nicht Stellung nehmen; das ist auch nicht mein Spezialgebiet. Ich denke aber, dass hier in der Tat kein Unterschied in der Bewertung von Edurant[®] als Einzelsubstanz vs. Eviplera[®] bestehen sollte. Das ist letztlich nur methodologisch bedingt. In der Praxis spielt das keine Rolle. Im Gegenteil: Ich denke, in der Praxis wird überwiegend Eviplera[®] eingesetzt werden, weil Truvada[®] – das ist Tenofovir und Emtricitabin als Kombinationstablette – bei etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten in Deutschland aufgrund von Wirksamkeit und Verträglichkeit als Primärtherapie eingesetzt wird. Somit ist das Rilpivirin in der einen Tablette gleich der passende Partner.

Damit komme ich zum nächsten Punkt, der Convenience. Das ist sicherlich ein sehr weicher Marker für die Menschen, die mit harten Kosten rechnen. In der klinischen Praxis spielt dies aber eine sehr große Rolle. Kaum einer der Patienten heute kennt noch das Zeitalter von Aids. Unsere Patienten sind meist relativ jung; das durchschnittliche Diagnosealter von HIV in Deutschland liegt bei Mitte 30 bis 40. Das heißt, es gibt sehr viele junge Patienten, die kerngesund sind, die bei Diagnosestellung HIV oft überhaupt keine Beschwerden haben. Dennoch besteht aufgrund der Leitlinien eine Therapieindikation, wenn die Helferzellen bei 350 liegen, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Patienten in der Regel voll gesund sind. Zu diesem Zeitpunkt müssen wir diese Patienten zu einer Therapie mit möglichen Nebenwirkungen überreden. Das ist sehr schwer, wenn es sich um Substanzen handelt, die kompliziert einzunehmen sind oder entsprechende Nebenwirkungen haben. Wir brauchen also ganz dringend Therapieregime, die einfach einzunehmen und gut verträglich sind. Single Tablet Regimen wie Eviplera[®] spielen hier eine besondere Rolle. Wir haben ja schon eines: bei Atripla[®] ist die Vergleichstherapie in einer Tablette koformuliert. Eviplera[®] ist jetzt das zweite Single Tablet Regimen, das wir zur Verfügung haben.

Viele der Patienten haben erhebliche Ängste vor den Nebenwirkungen einer HIV-Therapie und vermeiden daher oft den Einstieg. Hier spielt es eben doch eine Rolle, ob es eine oder zwei oder drei Tabletten sind. Das ist wahrscheinlich in Studien schwer messbar. Man müsste entweder sehr große Patientenzahlen untersuchen oder, wie es im IQWiG-Dossier geschrieben wurde, eine Studie machen aus Truvada[®], Emtricitabin plus Efavirenz getrennt vs. koformuliert. Das wird heute kaum ein Patient mitmachen.

Wir werden auch aktiv damit konfrontiert, dass wir ihnen eine möglichst einfache Therapie anbieten sollen. Ich habe das einmal für unsere Praxis und eine andere große Schwerpunktpraxis – zusammen betreuen wir etwa 3.500 Patienten – betrachtet. Wir haben momentan einen Anteil von 22 Prozent Atripla[®], das derzeit einzige Single Tablet Regimen. Ich kenne viele Patienten, die auf dieser Atripla[®]-Therapie bleiben wollen und auch Nebenwirkungen in Kauf nehmen, um nicht mehr Tabletten oder mehrfache Einnahmezeitpunkte am Tag zu haben. Dennoch sind Nebenwirkungen ein Grund, die Therapie nicht durchzuhalten. So kann man sich vorstellen, dass Patienten, die im Schichtdienst arbeiten, wenn sie Frühschicht haben, manchmal abends die Tablette nicht einnehmen, weil sie sonst am nächsten Morgen benommen sind und ihre Arbeit nicht richtig ausführen können.

Die Nichteinnahme von HIV-Medikamenten hat eine ganz andere Konsequenz als die Nichteinnahme eines Lipidsenkers oder vielleicht eines Antihypertensivums. Eine Nichteinnahme von HIV-Medikamenten führt nämlich zur Entstehung von Resistenzen. Die Studien zeigen, dass eine Einnahmefrequenz von 90 Prozent erforderlich ist, um dauerhaft eine wirksame HIV-Therapie zu haben. Diese Anforderung ist für junge gesunde Menschen extrem hoch. Wir wissen aus anderen Bereichen der Medizin, dass die durchschnittliche Adhärenz vielleicht bei 50 bis 60 Prozent liegt. Um eine hohe Adhärenz zu haben, brauchen wir einfach optimale Therapien; diese Therapien individualisieren wir in der Praxis.

Ich denke, dass der Wirkstoff Rilpivirin eine wichtige Ergänzung in unserem therapeutischen Schwerpunkt ist. Aus unserer Sicht, der klinischen Sicht, ist ein erheblicher Zusatznutzen vorhanden. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Schewe. Wer wünscht weiter das Wort? – Herr Professor Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG):

Ich kann die Anmerkungen, die jetzt gemacht wurden, unterstützen, insbesondere im Hinblick auf den klinischen Aspekt und die Versorgung von HIV-Infizierten. Ich möchte zwei Dinge noch einmal betonen. Hier wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, die nach den Regeln der medizinischen Einschätzung absolut adäquat und eine der am umfangreichsten untersuchten ist. Das ist sicher ein Vorteil und unterstützt an sich auch die Urteilsfindung. Außerdem ist es, wie ich glaube, nach außen hin sehr schwer zu vermitteln, dass eine Einzelsubstanz einen Zusatznutzen haben soll, die Kombinationstherapie allerdings nicht, auch wenn der Beurteilung leicht unterschiedliche Daten zugrunde liegen.

Ein Aspekt, den wir als Fachgesellschaft als wichtig einschätzen und der mir am Herzen liegt, ist der Aspekt der Effektmodifikation. Die Zulassungsstudien für die Medikamente, über die hier auch diskutiert werden, sind für eine Gesamtpopulation gepowert. Das Medikament oder die Substanz hat eine Zulassung für eine Subgruppe bekommen, für Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml, was eine Reduktion der Gesamtgruppe, der initialen Studienpopulation, darstellt. Hier erfolgt dann noch einmal die Subgruppenanalyse, die zu einer Verwässerung der statistischen Power und Aussagekraft führt. Da würden wir als Fachgesellschaft ohnehin etwas zurückhaltend sein. Seit vielen Jahren werden geschlechtsspezifische Untersuchungen im Bereich der HIV-Medizin durchgeführt. Mir sind keine Daten bekannt, die im Hinblick auf virologisches Ansprechen bei vergleichbarer Qualität der Studien Effektmodifikation gezeigt haben. So wäre ich ohnehin vorsichtiger bei der Einschätzung der Validität der Statistik in diesem Aspekt. – Danke schön.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Behrens. Wer wünscht noch das Wort vonseiten der Anzuhörenden? – Wenn das nicht der Fall ist, dann frage ich hier in die Runde: Haben Sie Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel:

Habe ich im EPAR richtig gelesen, dass dort kein Unterschied nach Geschlecht festgestellt wurde?

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Wir haben auf Gesamtstudienbene für die beiden Studien C209 und C215 einen Interaktionstest durchgeführt und geschaut, ob Geschlecht ein Effektmodifikator ist. Wenn man sozusagen den Standard des statistischen Signifikanzniveaus mit $p = 0,05$ oder kleiner anwendet, dann findet man tatsächlich keinen Effekt von Geschlecht. Bei Zugrundelegung der IQWiG-Methodologie, bei der ein höherer p-Wert auch als Hinweis gewertet werden kann, findet man einen schwachen Hinweis darauf.

Frau Bickel:

Ich spreche vom EPAR.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Meines Wissens ist im EPAR kein Effekt hinsichtlich des Geschlechts gesehen worden. Ich muss dazu sagen: Das ist bezogen auf die gesamte Studienpopulation durchgeführt worden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Sie haben jetzt sehr viel über Adhärenz bei den Patienten ausgeführt. Mich würde interessieren, welche Aussage es in Ihrer Studie zur Lebensqualität gibt; denn dem Konzept nach könnte man die Lebensqualität auch messen. Ich wollte fragen: Konkret zur Adhärenz haben Sie quasi in der Studie nichts abgefragt?

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Doch. Es wurde zur Lebensqualität abgefragt. Es hat auch Unterschiede zugunsten von Rilpivirin gegeben. Meines Wissens hat das Ergebnis aber nach der IQWiG-Methodologie nicht zu einem Zusatznutzen gereicht.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences):

Ergänzend ist zu sagen, dass die Lebensqualität in der Studie C204 nicht abgefragt wurde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Kaiser

Herr Dr. Kaiser:

Sie haben ja zu diesen ganzen Dingen ausführlich Ausführungen gemacht. Ich denke, darüber muss im G-BA nicht noch einmal diskutiert werden. Nur eine Anmerkung zur Studie C204: Wenn das Ihre eindeutigen Begründungen waren, dann fragt man sich natürlich, warum Sie das nicht ins Dossier schreiben, sondern im Dossier so Dinge schreiben wie: „Das ist eine Phase-IIb-Studie“, „Das ist eine laufende Studie“. Es ist vielleicht eine Anregung für das nächste Dossier, so etwas nicht im Nachhinein zu sagen, sondern vorher klar zu beschreiben, warum aus Ihrer Sicht die Studie nicht relevant ist.

Zur Adhärenz. Gerade wurde gesagt, dass solche Studien, in denen man das untersuchen könnte, heutzutage eigentlich nicht mehr durchgeführt werden können, weil die Patienten das nicht wollen. Keine der Studien, die hier eingeschlossen worden sind, hat diese Fixkombination untersucht. Diese Studien laufen alle mit Nicht-Fixkombinationen. Hier werden sogar vier Tabletten gegeben, weil Double-Dummy-Studien durchgeführt werden. Also, die Behauptung, solche Studien könnten nicht durchgeführt werden, mit der Begründung, die Patienten würden sich in eine solche Studie nicht einschließen lassen, weil sie ein Single Tablet Regimen haben wollen, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen. Solche Studien könnte man durchführen, und es wäre auch sinnvoll, solche Studien durchzuführen.

Die Aussage, dass durch das Single Tablet Regimen ein besserer Effekt entsteht, ist erst einmal eine Behauptung, die, wie gesagt, untersucht werden müsste. Man muss dabei immer bedenken, dass sich die Effekte durch eine andere Adhärenz ändern. Wenn die Tabletten regelmäßiger, häufiger eingenommen werden, dann kann das natürlich nicht nur auf das virologische Ansprechen eine Auswirkung haben, sondern es kann natürlich auch Auswirkungen auf die entstehenden Nebenwirkungen haben. Je mehr Tabletten man nimmt, umso mehr Nebenwirkungen können produziert werden. Das ist für eine Nutzen/Schaden-Abwägung sehr relevant.

Wenn einerseits behauptet wird, dass die Studien, die nicht mit der Fixkombination durchgeführt worden sind, eine Aussage zur Fixkombination treffen können, auch zu einem Vorteil der Fixkombination wegen weniger unerwünschten Ereignissen, und andererseits behauptet wird, dass man im Grunde genommen eine andere Adhärenz hat und mehr Tabletten eingenommen werden, dann beißt sich diese Argumentation. Also entweder sagt man, dass die Studien geeignet sind und eine Aussage darüber geben, was diese Fixkombination tatsächlich bringt, oder man sagt, dass man eigentlich andere Effekte hat, weil man eine andere Adhärenz hat. Aber dann muss man auch Studien mit diesem Fixkombinationspräparat durchführen und dann natürlich auch die unerwünschten Ereignisse mit dem Fixkombinationspräparat im Vergleich zu den losen Kombinationen entsprechend beschreiben. Ich denke, das ist ganz wichtig.

Ich möchte noch eine Anmerkung zum Fehlen von Subgruppenanalysen machen. Sie nennen als Beispiele vorherige drei Bewertungen.

Ich gehe davon aus, dass auch Ihnen die Gesetzgebung zu den Orphan Drugs bekannt ist, und ich gehe auch davon aus, dass Ihnen auch die Dossievorlagen bekannt sind. Dort ist beschrieben, dass für Orphan Drugs die Subgruppenanalysen eben gerade nicht ausgefüllt werden müssen, respektive die Kapitel 4.2 bis 4.3. Insofern kann an der Stelle keine Unvollständigkeit festgestellt werden.

Bei den beiden anderen Beispielen, die Sie genannt haben, sind andere zweckmäßige Vergleichstherapien durchgeführt worden. Dies ist also schlicht und einfach dort keine relevante Fragestellung gewesen, weil es nicht um formale, sondern inhaltliche Unvollständigkeit ging. Beim zweiten Beispiel besteht das Problem, wobei dies innerhalb des G-BA ja noch bewertet wird, dass die dort eingeschlossenen Studien eben gerade nicht die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie untersucht haben; darauf nimmt unsere Bewertung Bezug.

Insofern ist keines der drei Beispiele geeignet, um Inkonsistenz zu belegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Kaiser. – Wollen Sie darauf antworten? – Bitte, Herr Schlag.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Es ist tatsächlich so, dass es keine vergleichende Studie zwischen dem Single Tablet Regimen Eviplera[®] mit den Einzelkomponenten gibt. Der Hinweis, dass eine solche Studie durchführbar wäre, kann so nicht im Raum stehen gelassen werden. Für das IQWiG ist entscheidend, dass eine Studie randomisiert und doppelblind ist. Der Vorteil des Single Tablet Regimens ist, dass es eine einzelne Tablette ist, also eine einmal täglich einzunehmende Tablette. Ein Vergleich in einer randomisierten Doppelblindstudie würde genau diesen Effekt konterkarieren und so letztendlich den wesentlichen Effekt auflösen.

Ganz kurz zum besonderen Effekt von STR – wir werden hoffentlich noch Zeit haben, das darzustellen –: Einerseits es geht um die Steigerung der Adhärenz, andererseits hat es auch virologische Gründe, virologische Vorteile. Mit der Einnahme einer STR kann keine partielle Adhärenz, keine selektive Adhärenz vorliegen. Alle drei Substanzen werden gleichzeitig und regelmäßig eingenommen. Es kann nicht ein einzelner Wirkstoff ausgelassen werden, sei es, weil man die Einnahme vergessen hat, oder sei es, weil er mit Unverträglichkeiten assoziiert ist. Würde man das in einer Doppelblindstudie einführen, dann bestünde auch hier wieder die Möglichkeit, dass einzelne Tabletten nicht genommen werden, darunter könnte auch das Verumpräparat sein.

Zu den Nebenwirkungen. Es ist selbstverständlich so, dass in einer Studie STR vs. Komponenten die identen Wirkstoffe gegeben würden. Wir können daher nicht davon ausgehen, dass bei der Einnahme der Einzelkomponenten mehr Nebenwirkungen entstehen würden als beim Single Tablet Regimen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Sie gehen von einer falschen und für mich auch nicht nachvollziehbaren Grundannahme aus, nämlich davon, dass das IQWiG nur randomisierte doppelblinde Studien akzeptieren würde. Das ist schlicht und einfach falsch. Ich empfehle Ihnen, zum Beispiel die Würdigung der Stellungnahme zum Fixkombinationspräparat bei Asthma zu lesen. Selbstverständlich können Sie diese Fragestellung nicht in einer doppelblinden und dann auch noch Double-Dummy-Studie untersuchen, sondern Sie müssten es mit einer offenen Studie angehen, wenn Sie genau diesen Effekt untersuchen wollen. Es spricht also überhaupt nichts dagegen, diese Studie so durchzuführen.

Dann stellt sich natürlich auch die Frage: Sie haben bei einer gleichen Einnahmehäufigkeit von identen Substanzen – da gebe ich Ihnen völlig recht – natürlich keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich die Nebenwirkungen unterscheiden. Aber da haben Sie natürlich auch keinen Anhaltspunkt für Unterschiede in der Wirksamkeit. Die Frage ist doch, ob Sie beim Single Tablet Regimen höhere Adhärenz haben. Das bedeutet dann auch, dass die Tabletten häufiger eingenommen werden. So müssten und könnten Sie in einer offenen Studie auch untersuchen, ob es dadurch mehr Nebenwirkungen gibt, dass die Tabletten häufiger eingenommen werden.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Da gebe ich Ihnen recht. Wir haben auch Studiendaten, die auf dieses Thema eingehen. Diese wollen wir heute noch vorstellen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Dann würde ich sagen, tun Sie es.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Zum Vorteil der STRs muss man einige grundsätzliche Überlegungen anstellen. Patienten haben heute dank erfolgreicher Therapie eine deutlich gestiegene Lebenserwartung. In einer dänischen Studie, publiziert 2007, wurde die Lebenserwartung eines 25-jährigen HIV-Patienten ohne eine begleitende Hepatitis-C-Koinfektion mit 39 Jahren berechnet. Wir können davon ausgehen, dass die Lebenserwartung in den nächsten Jahren noch zunehmen wird. Die SMART-Studie, eine Studie, die den Effekt von Therapieunterbrechungen untersucht hat, publiziert 2006, konnte feststellen, dass HIV-Therapien ununterbrochen einzunehmen sind. Somit sind HIV-Patienten über Jahrzehnte unter einer antiretroviralen Therapie.

Eine möglichst lange Persistenz individueller Kombinationstherapien ist somit eine elementare Voraussetzung dafür, dass auch nach vielen Jahren noch ausreichend Therapieoptionen vorhanden sind. Die Persistenz von HIV-Therapien wird von vier wesentlichen Faktoren beeinflusst: der Verträglichkeit, wie schon eingangs festgestellt, der ärztlichen Entscheidung, dem Patientenwunsch und der Adhärenz. Dazu liegen ausreichend klinische Studien vor.

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir hat, wie bereits geschildert, eine signifikant bessere Verträglichkeit als Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir. Die Koformulierung als Single Tablet Regimen kann dazu beitragen, die Faktoren Patientenpräferenz, Adhärenz und Persistenz zu verbessern und somit auch das klinische Outcome langfristig positiv zu beeinflussen.

Wie der G-BA bereits selbst im Jahr 2004 im Rahmen des Bewertungsverfahrens zur Resistenztestung festgestellt hat, stellt die HIV-Erkrankung insbesondere vor folgendem Hintergrund eine Besonderheit dar: Bereits geringe und kurzfristige Abweichungen bei der Tabletteneinnahme begünstigen die Entwicklung von Virusresistenzen und führen damit früher zum virologischen und schließlich zum immunologischen Therapieversagen. Dies hat sich trotz mittlerweile verbesserter therapeutischer Optionen noch nicht verändert. Dr. Schewe hat dazu schon Stellung genommen.

In den Studien C209 und C215 war das virologische Ansprechen unter Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir maßgeblich von der Adhärenz abhängig. So lag der Anteil der Studienteilnehmer mit virologischem Ansprechen in der Woche 48 bei 52 Prozent, wenn die Adhärenz gleich oder weniger als 90 Prozent betrug, bei 76 Prozent bei einem Adhärenzlevel zwischen 90 und 95 Prozent und bei 87 Prozent, wenn die Patienten zu mehr als 95 Prozent adhären waren.

Die bereits genannte Studie von Valerie Stone macht deutlich, dass Tablettenzahl und Dosierungsfrequenz die wichtigsten Faktoren für gute Adhärenz sind. Auf Basis der Patientenantworten stellten die Autoren damals fest, dass die ideale Therapie aus einem einmal täglich einzunehmenden Medikament besteht. Dies bestätigen auch Ergebnisse klinischer Studien. In der Studie GS 934 zum Beispiel, publiziert 2011, steigerte sich die von Patienten selbst berichtete Adhärenz von 95,6 Prozent auf 98 Prozent durch die Vereinfachung von zuerst drei auf zwei und schließlich auf eine Tablette, ohne dass dabei die Wirkstoffe verändert wurden. In der ADONE-Studie wurden Patienten von einer Therapie aus Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir oder Lamivudin/Tenofovir auf das STR Atripla[®] umgestellt, also die fixe Kombination aus Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir. Dabei verbesserte sich die Adhärenz signifikant von 93,8 Prozent auf 96,1 Prozent, publiziert 2010.

Wir haben heute gehört, dass schon geringfügige Veränderungen und Verbesserungen der Adhärenz einen wesentlichen Effekt haben. Auch die Studien C209 und C215 belegen dies. In einer weiteren Studie, der Studie 073 zu STR Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir, wurde zwar kein Effekt auf die Adhärenz gesehen, allerdings waren die Ausgangswerte mit 96 Prozent bereits in einem sehr hohen und optimalen Bereich. Die Studien von Hodder und Airoldi belegen zudem, dass STRs die Lebensqualität verbessern und von Patienten gegenüber anderen Therapieformen bevorzugt werden. Dabei zeigte Airoldi – das ist die ADONE-Studie –, dass die Lebensqualität die Adhärenz signifikant positiv beeinflusst. STR sind somit aus Patientensicht die ideale Darreichungsform und werden, wie Dr. Schewe schon gesagt hat, aktiv nachgefragt.

STRs sind auch aus virologischer Sicht eine optimale Formulierung, wie ich schon kurz dargestellt habe. Dass dies auch zu einer geringeren Resistenz in der Population führt, zeigte eine französische Studie, die heuer im Rahmen der CROI publiziert wurde. So fanden die Autoren, dass die Inzidenz von Resistenzen, die typischerweise unter einem versagenden Regime von Efavirenz mit Tenofovir und Emtricitabin oder Lamivudin auftreten, mit der Einführung des STR Atripla[®] in 2007 signifikant abnahm. Dieser Aspekt ist auch für die öffentliche Gesundheit von Relevanz, da dadurch die Möglichkeit einer Transmission von resistenten HIV-Stämmen reduziert wird.

Adhärenz und Patientenwunsch sind also wichtige Determinanten der Persistenz von HIV-Therapien, und beide Aspekte werden von STRs positiv beeinflusst. Eine 2011 in *AIDS Care* publizierte Studie untersuchte die Wirkung von STRs auf die Persistenz in einer Kohorte von fast 2.500 therapie-naiven Patienten, die zwischen 2003 und 2008 mit einer HIV-Therapie begannen. Die Autoren fanden, dass eine Therapie mit einem STR im Vergleich zu anderen Therapien mit einem signifikant niedrigeren Risiko eines Therapiewechsels assoziiert war. Das wurde in der Multivariananalyse festgestellt. STRs haben daher einen substanzunabhängigen Effekt. Dies wurde auch von der EMA im EPAR von Eviplera[®] wie folgt dargestellt: Rilpivirin wurde mit der Standard-NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovir als Fixdosiskombination koformuliert, die einmal täglich mit

einer Mahlzeit eingenommen werden soll. Diese Fixdosiskombination stellt aufgrund einer vereinfachten Dosierung einen signifikanten Vorteil für HIV-I-infizierte Patienten dar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Schlag. – Weitere Fragen oder Wortmeldungen unsererseits zu diesem Punkt? – Dann haben wir das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens hinreichend erörtert.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Dürfte ich noch eine kleine Anmerkung machen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Natürlich.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Meine Anmerkung zielt auf die Zusammenführung des Gesamtzusatznutzens. Wenn man das, was wir jetzt in der letzten halben Stunde besprochen haben, noch einmal zusammen betrachtet, dann haben wir fünfmal einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und einmal einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten können. Gewissermaßen haben wir aber einen erheblichen Zusatznutzen geclaimt. Also, wo kommt dieser zweite, der Teil „erheblich“ her? Das haben wir dem STR, dem Single Tablet Regimen, zugeschrieben. Wir haben gesehen, dass sich auf Basis der IQWiG-Methodik hier zumindest ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ergeben müsste, und vor diesem Hintergrund – es gibt ja keinen veröffentlichten Algorithmus, der es einem ermöglicht, eine Nutzensynthese aus Verträglichkeit und Formulierung ableiten zu können – haben wir dann einfach gesagt: Aufgrund dieser weitreichenden Nutzenbelege ist die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens bei diesem Produkt zu rechtfertigen. Das wäre aus unserer Sicht die Zusammenfassung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das heißt, Sie sagen: Für die einzelne Effekte, zum Beispiel seltenere Nebenwirkungen, haben wir jeweils beträchtlichen, einmal geringen Zusatznutzen, aber der Vorteil des Single Tablet Regimens macht daraus einen erheblichen Zusatznutzen.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Genau. Die wirkstoffbezogenen Belege würden zu einem beträchtlichen Zusatznutzen führen. Durch die Formulierung, die uns ja von dem Monopräparat unterscheidet, gehen wir jedoch eine Stufe höher. Es gibt dafür keinen Algorithmus. Wir haben es einfach gemacht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie haben es geltend gemacht, und wir müssen es prüfen. Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen unsererseits dazu? – Bitte, Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich bitte Sie, mir das mit der Viruslast, der Resistenzentwicklung und der Adhärenz zu erklären. Dem EPAR, also dem Zulassungsbericht, kann ich das alles, was Sie erzählt und gut vorgetragen haben, nicht entnehmen. Dem entnehme ich, dass die Kombination nicht besser ist als Kombinationen mit Efavirenz. Dem entnehme ich auch, dass fraglich ist, ob Adhärenz tatsächlich in dem Maße, wie Sie es hier beschrieben haben, gegeben ist. Gleichzeitig sehe ich im EPAR die Möglichkeit einer erhöhten Resistenz mit der Folge, dass weniger Kombinationsmöglichkeiten im Nachgang zur Verfügung stehen, beschrieben. Könnten Sie mir das bitte kurz erklären?

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Ich werde mich bemühen. – Es ist tatsächlich so, dass das virologische Ansprechen in dem für uns relevanten Stratum, nämlich Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml, zwischen Rilpivirin und Emtricitabin gleich war. Es ist korrekt, dass auf Gesamtstudienpopulationsebene numerisch ein höheres virologisches Versagen gesehen wurde. Dies wurde nur im Stratum mit der höheren Viruslast sichtbar. Die europäische Zulassungsbehörde hat daher diese Einschränkung gemacht.

Im Stratum Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/ml lag die Inzidenz des virologischen Versagens bei Woche 48 unter Rilpivirin bei knapp über 4 Prozent und unter Efavirenz bei 2,3 Prozent. Das sind insgesamt sehr niedrige Zahlen. Also bestand hier kein Unterschied.

Die Daten zur Adhärenzabhängigkeit des virologischen Ansprechens habe ich vorhin schon dargestellt; das basiert auf den beiden genannten Studien C209 und C215, ist aber auch allgemeines Wissen in der HIV-Therapie. Da unterscheiden sich Efavirenz und Rilpivirin keinesfalls von anderen Therapien. Auch dieser Cut-off bei 95 Prozent, den wir hier wieder gesehen haben, konnte in vielen anderen Studien seit Beginn der HIV-Tripletherapie dargelegt werden.

Die Erkenntnisse zu dem möglicherweise höheren Risiko einer Resistenzentwicklung unter Rilpivirin sind für uns sehr wichtig und unterstreichen nochmals den Wert des Single Tablet Regimens. In den Studien C209 und C215 wurde aufgrund des Double-Dummy-Vergleichsdesigns zweimal täglich eine HIV-Therapie eingenommen. Nach Empfehlung des Protokolls sollte Rilpivirin in der Früh mit einer Mahlzeit genommen werden, Efavirenz oder das Placebo am Abend auf nüchternen Magen. Dazu gab es jeweils eine Sockeltherapie, sodass sich eine Therapie aus multiplen Tabletten, zweimal täglich einzunehmen, ergab, also mindestens drei Tabletten zweimal täglich. Das ist, wie wir aus anderen Studien wissen, ein Faktor, der sich negativ auf die Adhärenz auswirkt. Dass hier möglicherweise das Rilpivirin etwas benachteiligt war, kann angenommen werden. Die STR-Formulierung wirkt genau dem entgegen, indem eine einfache Therapie eingenommen werden kann und auch alle Substanzen gleichzeitig eingenommen werden müssen. Dadurch wird eine partielle Adhärenz vermieden. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Frau Dr. Nahnauer:

Danke, ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen? – Herr Müller.

Herr Müller:

Ich habe das jetzt so verstanden, dass die Ergebnisse, die Sie vorgetragen haben, so berechnet wurden, dass Sie die Sockeltherapie mit Zidovudin/Lamivudin herausgerechnet haben. Können Sie vielleicht noch einmal sagen, wie sich diese Ergebnisse oder auch die Signifikanzniveaus Ihrer Einschätzung nach ändern würden oder welchen Einfluss es hätte, wenn man die Sockeltherapie – etwa 25 Prozent der Patienten in den Studien hatten Zidovudin/Lamivudin bekommen – mitberechnen würde? Welchen Einfluss hätte das? Denn in der Gesamtstudienpopulation der Studien, die Sie gemacht haben, ist ja die Sockeltherapie mit drin. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences):

Im Edurant[®]-Dossier, dem Rilpivirin-Dossier, findet sich zum Beispiel eine Metaanalyse-Auswertung für den Endpunkt „virologisches Versagen“. In der Studie C204 gab es einen statistisch signifikanten Vorteil von Efavirenz gegenüber Rilpivirin von 0,006. Dieser ging verloren, als die Studie C204 herausgerechnet wurde; es ging auf einen Wert von $p = 0,06$. Es hat also durchaus einen Einfluss.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Beantwortet?

Herr Müller:

Punktuell. Aber vielleicht noch einmal eine Gesamteinschätzung?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences):

Die Studie kann man vielleicht nochmal zur Diskussion des Themas „geschlechtsspezifischer Unterschied“ heranziehen, der ja in dem Rilpivirin-Dossier gefunden wurde, in dem Eviplera[®]-Dossier nicht. Woran genau das liegt, kann man zum derzeitigen Zeitpunkt nur mutmaßen.

Zum einen wäre es möglich, dass es sich um ein statistisches Artefakt handelt, zumal es auf der Studienebene, die einfach eine deutlich größere Patientenpopulation umfasst, keinen Hinweis auf einen Unterschied gibt.

Zum anderen – jetzt komme ich zu dem Punkt mit Zidovudin/Lamivudin – könnte ein Adhärenzproblem aufgrund von Nebenwirkungen vorliegen, was die Studie in einer Art und Weise, zu der ich

gleich komme, entsprechend beeinflusst hat. Es gibt eine ACTG-Studie, die PEARLS-Studie, veröffentlicht in 2011. In dieser Studie wurde Lamivudin/Zidovudin mit Emtricitabin/Tenofovir jeweils in Kombination mit Efavirenz verglichen. Dabei ergab sich eine vergleichbare virologische Wirksamkeit bei signifikanten Verträglichkeitsnachteilen für Lamivudin/Zidovudin. Das wurde insbesondere in der Gruppe der Frauen deutlich, also im weiblichen Arm.

In der Studie C204, um auf diesen Punkt zu kommen, lag der Frauenanteil bei etwa 33 Prozent und der Anteil der Patienten, die mit Lamivudin/Zidovudin behandelt wurden, lag bei 75 Prozent. Die anderen 25 Prozent wurden mit Emtricitabin/Tenofovir behandelt. Legt man in dieser Studie ähnliche Effekte zugrunde wie in der ACTG-Studie, die ich gerade zitiert habe, könnten die unterschiedlichen Zulassungspopulationen zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben, da die Studie bekanntermaßen bei uns weniger eingeflossen ist als im Rilpivirin-Dossier.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

In diesem Zusammenhang muss man ein bisschen aufpassen, dass man nicht an der einen Stelle sagt: „Eigentlich ist die relevante Population die Zulassungspopulation“, und es an der anderen Stelle dann aber, sage ich mal, egal ist. Wenn man sagt, dass es tatsächlich die relevante Population ist – das kann ich für die Resistenzentwicklung vollkommen nachvollziehen, weil die Zulassung ja so ausgesprochen worden ist –, dann muss man natürlich konsequenterweise auch sagen, dass es auch die relevante Population für die Nutzenbewertung ist. Dann ist natürlich auch die Effektmodifikation nach Geschlecht ein relevantes Ergebnis. Es ist eben nicht so, dass das Ergebnis bei Ihnen überhaupt nicht sichtbar ist; das Ergebnis ist auf einem Signifikanzniveau unter 0,2 durchaus sichtbar.

Wenn man die Art und Weise dieser Tests kennt, weiß man, dass sie eine relativ geringe Power haben. Das sage ich auch als Antwort auf die Ausführungen von Herrn Behrens. Herr Behrens sagte: Wir sind damit eher zurückhaltend, weil das sowieso eine geringere Population ist und wir deswegen eher ein Powerproblem haben. Ja, gerade bei diesem Test, der eine geringere Power hat und anschlägt, sollte man nicht vorsichtig sein. Vielmehr ist das ja sogar ein zusätzliches Argument, dass hier tatsächlich etwas vorliegen kann. Ich würde das also mit diesen Argumenten nicht einfach vom Tisch wischen.

Noch einmal: Konsistenz in der Argumentation muss vorhanden sein. Man kann nicht das, was vermeintlich positiv erscheint, wegreden und sagen, das sei ja nicht die richtige Population, das müsse ja die Gesamtstudie sein, und zu dem, was negativ ist, sagen, dass man sich aber die Zulassungspopulation angucken muss. Also wenn, dann muss man eine richtige Nutzen/Schaden-Abwägung machen. In der Nutzenbewertung muss man sich die richtige Population anschauen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Schlag.

Herr Dr. Schlag (Gilead Sciences):

Ich verstehe nicht ganz Ihren Hinweis auf die Resistenz. Die Zahlen, die ich genannt habe, sind tatsächlich aus dem für uns auch bewertungsrelevantem Stratum Ausgangsviruslast $\leq 100\ 000$ Kopien/ml und Emtricitabin/Tenofovir als Sockeltherapie.

Ich möchte noch eine Präzisierung einer früheren Aussage von mir zum EPAR machen. Ich sagte hier, dass wir auf Gesamtstudienpopulationsebene einen Hinweis haben. Das ist nicht korrekt. Wir hatten hier mit einem p-Wert von 0,53 überhaupt keinen Hinweis auf einen Geschlechtseffekt, und das hatten ursprünglich wir zum Anlass genommen, hier keine weiteren Analysen durchzuführen; denn wir sind davon ausgegangen, dass es nicht sinnvoll wäre und keine weiteren Erkenntnisse zu erwarten sind. Auch zeigt, wie wir schon mehrfach gehört haben, die klinische Erfahrung, dass dies bis dato noch nie gesehen wurde.

Herr Dr. Kaiser:

Sie haben mich genau richtig verstanden, aber falsch interpretiert. Sie liegen völlig richtig, wenn Sie von den Resistenzen im richtigen Stratum sprechen – das kann ich absolut nachvollziehen –, aber

dass Sie dann bei den Effektmodifikationen nicht mehr vom richtigen Stratum sprechen, das kann ich nicht nachvollziehen. Sie sind da nicht konsistent in der Analyse.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Noch eine kleine Anmerkung hierzu. Man muss, glaube ich, sagen, dass die Dossiererstellung ein hochkomplexes Verfahren ist. Wir hatten an vielen Stellen tiefgängige lange Diskussionen, was denn jetzt wohl richtig oder falsch sei. An dieser Stelle nur noch einmal ganz kurz: Die Besonderheit an der Datensituation bei Eviplera[®] ist ja, dass die Indikation eingeschränkt worden ist auf die Population mit einer Ausgangsviruslast $\leq 100\,000$ Kopien/ml. Da war a priori keine Subgruppe definiert, und so kamen wir in diese Diskussionen und haben uns dann auf Basis der Daten, die uns vorlagen, so entschieden, wie wir uns entschieden haben. Man würde einige Dinge heute vielleicht etwas anders machen. Wir haben das jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgeholt; hierbei hat sich unser Vorgehen letztendlich auch bestätigt.

Vielleicht bietet es sich an diesem Punkt an, ganz kurz etwas zu den 96-Wochen-Daten zu sagen, die uns jetzt vollumfänglich vorliegen und auf deren Basis wir ebenfalls die gesamten Analysen durchgeführt haben. Wir sehen beispielsweise beim virologischen Ansprechen keinen Unterschied zwischen Eviplera[®] und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und das auch unabhängig vom Geschlecht. Während wir ja noch bei den 48-Wochen-Daten einen schwachen Hinweis gefunden hatten, so hat sich dieser jetzt in den neuen, den 96-Wochen-Daten schlichtweg verflüchtigt. Als p-Wert haben wir hier 0,83. Insofern ist unsere Annahme praktisch fast richtig gewesen. Aber ich nehme Ihre Anmerkungen zur Kenntnis, und ich glaube, das lernende System betrifft auch uns. Wir werden in Zukunft bei anderen Dossiers sicherlich andere Entscheidungen treffen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich rufe die Punkte 4

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

und 5 auf:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es dazu Ausführungen, oder ist das unstrittig?

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences):

Dazu liegt alles vor, und es hat sich dazu nichts Neues ergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Alle Daten liegen vor, und es hat sich nichts Neues ergeben. Vielen Dank.

Gibt es unsererseits dazu noch Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir, glaube ich, den Sachverhalt umfassend erörtert. Ich bedanke mich.

Es steht noch eine weitere Anhörung an, die Anhörung zur Rilpivirin-Monotherapie, wobei ich von Ihnen eine Entscheidung brauche. Die Firma Gilead hat sich nicht zu dieser zweiten Anhörung angemeldet, sie ist aber quasi als Konkurrent direkt davon betroffen. Ich würde sie gerne zu dieser Anhörung dazu bitten und gestatten, dass sie an dieser Anhörung teilnimmt, vielleicht mit etwas weniger Personen. – Gut, darüber besteht Einvernehmen.

(Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Vielen Dank für die Sonderregelung!)

Ich schliesse diese Anhörung.

(Schluss der Anhörung: 13.22 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach §35a SGB V
Vorgang: HIV**

Stand: 18.10.2011

Indikation für die Recherche: Behandlung von HIV Infektionen

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**HIV Infektionen**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **06.10.2011** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **78** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Insgesamt ergab dies **25** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Glossar:

Allgemein:

Highly Active Anti-Retroviral Therapy=HAART

Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)

Tenofovir= TDF
Emtricitabin: FTC
Lamivudin= 3TC
Abacavir=ABC
Zidovudin= ZDV
Stavudin=d4T
Zalcitabin= ddC

Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Efavirenz=EFV
Nevirapin= NVP

Proteaseinhibitoren (PI)

Atazanavir= AZV
Darunavir= DRV
Lopinavir= LPV
Fosamprenavir= FPV
Saquinavir= SQV
Indinavir= IDV

Integrase-Inhibitoren (=INI)

Raltegravir= RAL
Elvitegravir= EVG

CCR5-Inhibitoren

Maraviroc= MVC

Cochrane Reviews

Mbuagbaw et al. (2009)	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> EFV+2 NRTIs vs. NVP+2 NRTIs</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion</p> <p><u>Geplante Subgruppen Analyse:</u> Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die geplanten Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt <p><u>Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Anteil (%) der Patienten mit einer nicht feststellbaren Plasma HIV RNA Konzentration(Viruslast) über Zeit (virologischer Erfolg), Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, Therapieabbruchrate • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an CD4 Zellen (immunologisches Ansprechen); Therapieversagen, Prävention der sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich dem virologischen Erfolg, dem immunologischen Ansprechen, der Mortalität, Progression zu AIDS, Abbruchrate und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. ○ Eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung und zeigte dabei eine niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierten Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99). • <u>EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, dem immunologischen Ansprechen, Progression zu AIDS und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. ○ Es zeigte sich eine stat. signifikant geringere Mortalitätsrate unter EFV (RR=0.41; 95%KI: 0.18-0.94; p=0.01; basierend auf 3 Studien) bei einer gleichzeitig stat. signifikant höheren Abbruchrate im Vergleich zu einer NVP-basierten Therapie (RR=1.48; 95%KI: 1.15-1.90; p=0.002). <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer, dem Studiensetting und dem NRTI Backbone (die NRTIs in den Studien waren: AZT, 3TC, d4T, ddI, DDI, ABC) • Ergebnisse dominiert durch die 2NN Studie (60% der randomisierten Patienten) • Keine Angaben zur sexuellen Transmission von HIV
Spaulding et al. (2009)	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> 3er Kombinationstherapie basierend auf entweder einem d4T Regimen oder einem AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder d4T oder AZT) plus einem dritten NRTI, NNRTI oder PI.</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten die eine Initialtherapie benötigen</p> <p><u>Geplante Subgruppen Analyse:</u> Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt

	<p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N=2.159):</u> In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: <u>AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddl.</u></p> <p><u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Ergebnisse zwischen einer d4T basierten bzw. AZT basierten Therapie hinsichtlich der Endpunkte: Mortalität; klinische Progression; schwere Nebenwirkungen; virologisches Ansprechen; Adhärenz/Toleranz/Retention und immunologisches Ansprechen. • Nur eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung (nicht signifikant) • Keine Angaben zu dem Risiko einer sexuellen Transmission von HIV. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Vergleichbarkeit). • Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft (GRADE) • Offenes design in vielen Studien • Viele kleine Studien (nur eine mit >300 Patienten) • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone • Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddl • Das dritte AM in den Studien war: IDV,NVP, NFV, RTV, EFV
<p>Spaulding et al. (2009)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> Vergleich der 3er Kombinationstherapien basierend auf entweder TDF Regimen oder AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder TDF oder AZT) plus einem dritten NRTI oder NNRTI.</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten die eine Initialtherapie benötigen. <i>Hinweis: Patienten in den Studien waren mind. 18 Jahre alt</i></p> <p><u>Geplante Subgruppen Analysen:</u> Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit begleitender Hepatitis B Infektion; Patienten mit begleitender Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p><u>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien mit N= 586 Patienten):</u> <u>1.) DUFIN Studie:</u> AZT+3TC +NVP vs. TDF+3TC+NVP: kleine französische Studie. Anfänglich war es geplant 250 Patienten einzuschließen, jedoch wurde die Studie nach einer ungeplanten Zwischenanalyse gestoppt (N=71 Patienten). <u>2.) Studie 934:</u> AZT+3TC+EFV vs. TDF+FTC+EFV: Große, multizentrische, randomisierte, offene Studie in der EU und USA. Ergebnisse hier für den Zeitraum nach 48 Wochen (Vergleichbarkeit zur DUFIN Studie).</p>

	<p><u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie die TDF bzw. AZT basiert ist hinsichtlich des virologischen Ansprechens und den schweren Nebenwirkungen. (<i>Hinweis: bei Betrachtung der Studien separat sind die Ergebnisse inkonsistent</i>) Stat. signifikante Unterschiede hinsichtlich der Adhärenz (TDF: 228/292 [78%] vs. AZT: 197/294 [67%]; 1.17, 95% KI: 1.06-1.29) und dem immunologischen Ansprechen (WMD:32 Zellen/μL, 95%KI: 13.86-50.14) zum Vorteil einer TDF basierten Therapie, bei gleichzeitig höherer Resistenzentwicklung (TDF: 10/36 [27.85%] vs. AZT: 0/35 [0%]; 20.43, 95%KI: 1.24-335.9). <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse zu den Endpunkten: Immunologischen Ansprechen und Resistenzentwicklung basieren nur auf einer kleinen Studie. Keine Angaben zur Mortalität, der klinischen Progression oder der sexuellen Transmission von HIV Stat. signifikante Heterogenität hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen ($I^2=84\%$) Offenes Studiendesign
<p>Siegfried et al. (2006)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> d4T+3TC+NVP vs. Placebo oder eine andere antiretrovirale Therapie</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten und/oder AIDS, mit oder ohne einer vorherigen antiretroviralen Therapie</p> <p><i>Hinweis: Erwachsene sind hier definiert als Patienten >13 Jahre (basierend auf der CDC Klassifikation; Ø-Alter 33-37 Jahre; naive Patienten)</i></p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität (jede Ursache); Auftreten von einem neuen Ereignis, Anteil der Patienten die eine nicht feststellbare Viruslast erzielen und beibehalten (z.B. <50 k/mL) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> CD4+ Zellen, HIV-RNA Level, Lebensqualität, Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien; Hauptergebnisse vor allem von der großen, qualitativ hochwertigen Studie von van Leth 2004):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Therapieversagens zwischen NVP und EFV, wenn diese in Kombination mit 3TC und d4T gegeben werden Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen einer 1x täglichen oder 2x täglichen Gabe von NVP in Kombination mit 3TC und d4T. Es zeigte sich, dass sowohl 1x tägliche Gabe als auch 2x tägliche Gabe von NVP in Kombination mit 3TC und d4T wirksamer ist, wenn verglichen wird gegenüber NVP+EFV in Kombination mit 3TC und d4T. Das Toxizitätsrisiko unter NVP war höher im Vergleich zu EFV. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Studie von French 2002 ist eine offene und sehr kleine Studie (N=70), Hauptergebnisse daher vor allem basierend auf der großen Studie von Van Leth 2004 (N=1.216 Patienten, multizentrisch) Metaanalyse nicht möglich 60% der Patienten waren männlich Bei der Studie von van Leth 2004 wurde die Randomisierung von drei auf vier Gruppen erweitert Der primäre Endpunkt bei van Leth 2004 war ein Kombinationsendpunkt (Therapieversagen) bestehend aus: Viruslast, Krankheitsprogression und Therapiewechsel. Keine der Studien berichtete Daten einer Resistenzentwicklung.

<p>Shey et al. (2009)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer mind. 6 monatigen Nachbeobachtungszeit.</p> <p><u>Vergleich:</u> 3er Kombinationstherapie mit ABC+3TC+ZDV vs. eine Therapie basierend auf PIs oder NNRTIs</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten mit einem Alter >13 Jahre (Ø Alter: 34-38 Jahre)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkte:</u> Suppression der virologischen Aktivität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> CD4+ Zellen, schwere Nebenwirkungen, klinische Fettverteilungsstörung, Gesamtcholesterol, Triglyzerid-Werte, Therapie Adhärenz <p><u>Ergebnisse (basierend auf 3 Studien)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Studie verglich die 3er Kombinationstherapie ATV + ZDV + 3TC (Trizivir®) mit EFV + 1 oder 2 NRTIs; die zweite Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit Nelfinavir und die dritte Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit ATV + 2NRTIs • Allgemein zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Inzidenz dem virologischen Versagen. • Es bestand eine stat. signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der drei Studien ($p=0.009$, $I^2=79\%$), mit einem stat. signifikant erhöhtem virologischen Versagen unter der 3er Kombinationstherapie wenn verglichen wird gegen EFV (N=1147; RR 1.93, 95% KI 1.46 - 2.55) jedoch kein stat. signifikanter Unterschied wenn verglichen wird gegen PIs. • Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CD4+ Zellen, den schweren Nebenwirkungen und hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen gefunden. • Nur die Studien mit PIs, berichteten Ergebnisse zu dem Lipidprofil. Dabei zeigte eine Studien, dass nach 96 Wochen der durchschnittliche Anstieg des Gesamtcholesterols stat. signifikant niedriger im Vergleich zu Nelfinavir, jedoch zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der Triglyzerid Werte. Die zweite Studie zeigte ein vergleichbares Nüchtern-Lipidprofil zwischen der 3er Kombinationstherapie und ATV nach 48 Wochen. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kumar Studien waren viel kleiner als die Studie von Gulick • Es waren nicht alle Studien verblindet • Teils Heterogenität zwischen den Studien • Die Studie von Kumar vergleicht gegen Nelfinavir, welches heutzutage keine Bestandteil für die Initialtherapie darstellt • Heutzutage werden Ritonavir geboosterte PIs empfohlen, in allen Studien wurde jedoch kein Ritonavir gegeben. • Dominierend mehr Männer in den Studien
----------------------------------	--

<p>Darbyshire et al. (2000)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> AZT+ddl vs. AZT+ddC vs. AZT Monotherapie</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten in jedem Krankheitsstadium</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität und Krankheitsprogression (neues AIDS Ereignis oder frühzeitiger Tod)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer zusätzlichen Gabe von entweder ddl oder ddC zu AZT sowohl hinsichtlich der Krankheitsprogression (ddl: RR 0.74; 95% KI 0.67 - 0.82, P<0.0001; I²=47% / ddC: RR 0.86; 95% KI 0.78 - 0.94, P=0.001; I²=0%), als auch hinsichtlich der Mortalität (ddl: RR 0.72; 95% KI 0.64 - 0.82, P<0.0001; I²=53% /ddC: RR 0.87; 95% CI 0.77 - 0.98, P=0.02; I²=29%), wenn verglichen wird gegen eine AZT Monotherapie. • Der Anteil der Patienten die 3 Jahre überlebten lag bei AZT+ddl bei: 68%, bei AZT+ddC bei:63% und bei AZT bei:59%. Der Anteil Patienten die nach 3 Jahren überlebt haben und bei denen keine neuen AIDS Ereignisse auftraten lag bei 53% unter AZT+ddl, bei 49% unter AZT+ddC und bei 44% unter AZT Monotherapie. • 5 der 6 Studien die AZT+ddl vs. AZT+ddC verglichen, zeigten dass die Kombination aus AZT+ddl einen größeren Effekt auf die Krankheitsprogression (p=0.004) und Mortalität hatte (p=0.009). <p><i><u>Hinweis:</u> Bei Patienten die vorher keine ART bekommen haben oder eine höhere Rate an CD4+ Zellen zu Beginn hatten, war der Therapieeffekt größer.</i></p> <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl Patienten mit und ohne vorheriger Therapie • Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien
--	---

- **Cochrane Review von Li et al (2010): Monoclonal CCR5 antibody for treatment of people with HIV infection:** Dieser Cochrane Review wurde ausgeschlossen, da hier gegen Plazebo oder andere CCR5 Antikörper getestet wurde. Es wurden dabei keine Kombinationen untersucht. Die Evidenz in diesem Review ist sehr niedrig und berichtet zudem nicht zu allen Endpunkten Ergebnisse (Evidenz: basierend auf 2 kleinen und sehr kurzen (59 Tage) Studien ; davon eine Phase 1b Studie und eine Phase 2 Studie.

Systematische Reviews/HTAs

Bierman et al. (2009)	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach der Effektivität von einer Ritonavir geboosterten PI Monotherapie</p> <p><u>Vergleich:</u> Ritonavir geboosterte PI Monotherapie vs. HAART</p> <p><u>Endpunkte:</u> Therapieversagen, unterdrückte bzw. nicht unterdrückte HIV-RNA (Viruslast)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 22 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Studien wurden nach dem Status der HIV-RNA Suppression zu Beginn der Monotherapie kategorisiert 395 von 582 (67.9%) Patienten zeigten dabei nicht feststellbare HIV-RNA am Ende der Nachbeobachtungsperiode. In den 6 identifizierten RCTs (alle mit LPV/r Monotherapie), zeigte sich ein stat. signifikant höheres Risiko hinsichtlich eines Therapieversagens unter der Monotherapie wenn verglichen wird mit Patienten unter einer HAART (121/364 (33.2%) vs. 64/280 (22.9%); OR: 1.48; 95% KI: 1.02–2.13, p=0.037). Wenn nur die Studien herangezogen wurden die Patienten einschlossen mit vollständig unterdrückender HAART, war die Differenz nicht mehr stat. signifikant. <p><i>Hinweis: LPV/r ist der am meisten untersuchte PI in Monotherapiestudien und der einzige PI bei denen Studien mit kontrolliertem Design vorliegen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hinsichtlich Patienten mit erfolgreich erneut unterdrückter HIV-RNA bei (wiederholter) Gabe von NRTIs (non-failures), war das Risiko auf ein Therapieversagen vergleichbar. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studien (teils retrospektiv) Sowohl Therapie naive als auch schon behandelte HIV Patienten (nur ein RCT mit Therapie naiven Patienten; Delfraissy et al.; hier auch Beleg der Unterlegenheit der Monotherapie gegenüber HAART) Insgesamt wurden nur 6 RCTs identifiziert
Chou et al. (2006)	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Vergleich:</u> NNRT basierte vs. PI basierte HAART</p> <p><u>Population:</u> HIV Patienten mit eingeschränkter oder keiner vorherigen antiretroviralen Therapie</p> <p><u>Endpunkte:</u> virologische Suppression, Mortalität, Krankheitsprogression, Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse der direkten Metaanalyse (basierend auf 12 Studien; N=3337 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Allgemein:</u> 9 Studien untersuchten das NNRTI EFV und 3 Studien NVP. 6 unterschiedliche PIs wurden untersucht, darunter 3 Studien in denen der PI mit Ritonavir geboostert war. Es zeigte sich, dass eine NNRTI basierte Therapie stat. signifikant wirksamer ist hinsichtlich der virologischen Suppression wenn verglichen wird mit einer PI basierten Therapie, bei jedoch gleichzeitig moderater Heterogenität (OR 1.60, 95% KI 1.31–1.96; I²=38,9%). Die Unterschiede waren dabei kleiner unter qualitativ hochwertigeren Studien, (jedoch bei selber Effektrichtung; Vorteil NNRTI basierte HAART). <p><i>Hinweis: Die Ergebnisse zeigten einen vergleichbaren Effekt bei teils moderater Heterogenität (Vorteil für eine NNRTI basierte HAART) wenn Subgruppenanalysen betrachtet werden wie z.B.: Studien in denen in beiden Gruppen derselbe NRTI Backbone gewählt wurde; Studien die nach NNRTIs oder PIs stratifizierten; Studien mit der NRTI Kombination aus ZDV+3TC.</i></p>

	<p><i>Wenn die NRTI Kombination aus d4T+ddl untersucht wurde, zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Krankheitsprogression oder der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität. • Kumulative ORs zeigten, dass die NNRTI basierte Therapie konsistent wirksamer ist hinsichtlich der virologischen Suppression, wenn zusätzlich neue Daten hinzugefügt wurden. Die kumulativen ORs für Mortalität oder neuen AIDS Ereignissen favorisierten der NNRTI basierten Therapie, erreichten aber keine stat. Signifikanz. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Studien untersuchten Patienten die therapienaiv waren. • Nur 5 Studien hatten eine Dauer > 1 Jahr; nur eine Studien eine Dauer >3 Jahre • 5 Studien waren nur als Abstract verfügbar • Es wurden aggregierte Daten genutzt • Nur drei Studien beschrieben die Randomisierung und die verdeckte Zuteilungsmethoden zufriedenstellend • Nur drei Studien untersuchten Ritonavir geboosterte PIs (Empfehlungen der aktuellen LL) • Ergebnisse übertragbar für Studien zwischen 1999-2005; (Effekte neuerer Studien?!) • In den Studien wurden mit älteren PIs durchgeführt; (Effekt neuerer PIs?!) • Allgemein niedrige Anzahl an Ereignissen (Power?) • Es wurde auch eine indirekte Metaanalyse durchgeführt ('adjusted indirect comparison'), die jedoch gegensätzliche Ergebnisse zeigte (Vorteil für die PI basierte HAART). Aussagekraft fragwürdig aufgrund u.a.: Heterogenität in den PI Studien, Hälfte von den Studien untersuchte PIs die nicht länger in den LL empfohlen werden, keine PIs untersucht die Ritonavir geboostert waren.
<p>Chowers et al. (2010)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCT mit einer Dauer von mind. 48 Wochen</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Patienten mit feststellbarem HIV RNA Level (virologisches Versagen) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progression zu AIDS, Gesamtmortalität nach 48 Wochen und am Ende der follow-up Periode, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund jeder Ursache, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 22 Studien; N=8.181 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ddl+3TC/FTC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ddl+ABC (basierend auf 4 Studien mit N=1.216):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ ddl+3TC/FTC zeigte eine stat. signifikante Überlegenheit im Vergleich zu den anderen Kombinationen hinsichtlich des virologischen Versagens (OR: 0.53; 95%KI: 0.41-0.68). ○ Nur zwei Studien berichteten Ergebnisse zu einer Viruslast >400 k/mL; auch hier zeigte sich eine Überlegenheit von ddl+3TC/FTC (OR: 0.54; 95%KI: 0.4-0.73). ○ ddl+3TC/FTC wurde besser vertragen, es brachen weniger Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (OR: 0.53; 95%KI: 0.36-0.76). ○ Allgemeine Therapieabbrüche aufgrund jeglicher Ursache war stat. signifikant seltener unter ddl+3TC/FTC im Vergleich zu den anderen Komparatoren (OR: 0.59; 95%KI: 0.45-0.77).

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>TDF+FTC/3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ 3TC; ABC+ 3TC; ddl+3TC; ddl+ ABC (basierend auf 5 Studien mit N=2.803):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ TDF+FTC/3TC war nicht stat. signifikant den anderen Komparatoren überlegen hinsichtlich jedem untersuchten Endpunkt nach 48 Wochen. Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien durchgeführt werden. ○ Zwei Studien folgten die Patienten 144 Wochen und zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von TDF+FTC/3TC hinsichtlich der viralen Suppression <50c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.58-0.96) und <400c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.51-0.86) gegenüber den Komparatoren ZDV+3TC und d4T+3TC. ○ TDF+FTC/3TC wurde besser vertragen, es traten stat. signifikant weniger (ca. 50%ige Reduktion) Studienabbrüche aufgrund jeglicher Ursache auf (OR: 0.48; 95%KI: 0.32-0.74). • <u>ABC+3TC vs. TDF+FTC; ZDV+3TC; d4T+ 3TC; d4T+ddl (basierend auf 5 Studien mit N=2558):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens. ○ Es zeigten sich jedoch stat. signifikant mehr AIDS assoziierte Ereignisse unter ABC+3TC (OR: 3.22; 95%KI: 1.24-8.4). ○ Unter ABC+3TC traten stat. signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (=R: 0.6; 95%KI: 0.43-0.86). • <u>ZDV+3TC vs. d4T+ 3TC; d4T+ddl; ddl+3TC; ABC+ 3TC; ZDV+3TC+ ABC; TDF+FTC (basierend auf 15 Studien mit N=4753):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ist die am meisten untersuchte Kombination. Trotz der vielen Studien zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied dieser Kombination gegenüber den anderen Komparatoren in allen Endpunkten. • <u>d4T+3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ABC+ 3TC (basierend auf 7 Studien mit N=1.401):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Suppression der Viruslast, bei gleichzeitig stat. signifikant vermehrtem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen unter Stavudin+3TC (OR: 1.4; 95%KI: 1.01-1.95). ○ Es zeigte sich ein stat. signifikant reduzierte Progression zu AIDS unter Stavudin+3TC (OR: 0.52; 95%KI: 0.27-0.97). • <u>D4T+ddl vs. ZDV+3TC; d4T+3TC;ddl+FTC; ABC+3TC (basierend auf 9 Studien mit N=2.811):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich eine stat. signifikante Unterlegenheit der d4T+ddl Kombination hinsichtlich der Studienabbrüchen aufgrund Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit den anderen Komparatoren (OR: 1.83; 95%KI: 1.39-2.41). Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der vorliegenden Heterogenität durchgeführt werden. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine individuellen Patientendaten • Klinische Ereignis waren allgemein selten in den Studien (Power?!) • Informationen zu Langzeiteffekten (144 Wochen) waren nur eingeschränkt vorhanden (Diskrepanz zwischen den Ergebnissen nach 44 Wochen und nach 144 Wochen)
<p>Hill & Sawyer (2009)</p>	<p>Metanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2008.</p> <p><u>Vergleich:</u> verschiedene Ritonavir geboosterte PIs bei entweder einer TDF/FTC oder ABC/3TC basierten Kombinationstherapie</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten (Alter: >60 Jahre)</p>

	<p><u>Endpunkte:</u> HIV-RNA Respons</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 12 Studien mit N=5186 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein zeigte sich eine stat. signifikant höhere HIV RNA Suppressionsrate bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von <100.000 k/mL (77.2%) gegenüber >100.000 k/mL (70.9%; p=0.0005). • Es zeigte sich, dass die Ritonavir geboosterten PIs: LPV, ATV und FPV eine stat. signifikant geringere HIV-RNA Respons aufwiesen, wenn sie mit ABC/3TC (68.8%) im Vergleich zu TDF/FTC (76.1%; p=0.0015) kombiniert wurden. Es zeigte sich dabei zudem eine stat. Signifikanz zum Vorteil der Kombination mit TDF/FTC bei Patienten <100.000 k/mL (70.1% vs. 80.6%; p=0.0161) und ein starker Trend bei Patienten >100.000 k/mL (67.5% vs. 71.5%; p=0.0523). <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einige NRTI/PI Kombinationen wiesen eine kleine Populationsgröße auf • Unterschiede in Ausgangscharakteristika
<p>Bartlett et al. (2007)</p>	<p>Metanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> Unterschiedliche 2er NRTI Kombinationstherapien plus EFV</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten</p> <p><u>Endpunkte :</u> Responsrate, Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen oder anderen Ursachen, CD4+ Zellen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien; es wurden keine stat. Tests durchgeführt; basierend auf der 'time to loss of virologic response (TLOVR)' Methode):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Es wurden sieben verschiedene NRTIs in den Studien untersucht: TDF, FTC, 3TC, d4T, ddI, AZT, und ABC. Die NRTI Kombinationen waren: TDF/FTC, TDF/3TC, d4T/3TC, ddI/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC. <p><i>Hinweis: Die größte Anzahl an Studien und Patienten lag für die Kombinationen AZT/3TC (4 Studien; N=1583) und ABC/3TC (2 Studien; N=1094) vor; es existierte nur eine Studie mit wenig Patienten für die anderen NRTI Kombinationen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich Vorteile unter den Kombinationen: TDF/FTC, TDF/3TC, d4T/3TC, ddI/FTC (plus jeweils EFV) hinsichtlich der HIV-RNA Responsraten, wenn verglichen wird mit den Kombinationen basierend aus AZT/3TC und ABC/3TC. • Die Kombinationen AZT/3TC und ABC/3TC zeigten zudem höhere Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen bzw. anderen Ursachen. • Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei dem Anteil an Patienten mit einem Plasma HIV-RNA von <50 k/mL und <400 k/mL nach 48 Wochen. • Es zeigten sich Anstiege der CD4+ Zellen wenn der Ausgangswert mit dem Wert nach 48 Wochen verglichen wurde. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine statistische Analyse durchgeführt • Teilweise nur eine Studie für einige Kombinationen verfügbar • Aufgrund der hier gewählten TLOVR Methode wurden RCTs nicht eingeschlossen, die diese Methode nicht gewählt hatten. • Die meisten Patienten waren männlich (74-86%)

<p>Correll et al. (2008)</p>	<p>Metanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2007</p> <p><u>Population:</u> HIV Patienten, sowohl Therapie naive als auch behandelte Patienten</p> <p><u>Ziel:</u> Evidenz zu den neuen INIs: RAL und EVG</p> <p><u>Ergebnisse (Therapie naive Patienten):</u> RAL (Status: vorläufige Ergebnisse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine laufende Studie in denen die Patienten entweder zu EFV oder RAL randomisiert wurden. Alle Patienten erhielten als „Basis“ eine Kombination aus 3TC+TDF. Es wurden 198 Patienten eingeschlossen. • Nach 24 Wochen erreichten 85-95% der Patienten in der RAL Gruppe (jede Dosierung) ein HIV-RNA Level <50 k/mL. Ein ähnliches Ergebnis wurde bei 92% der Patienten in der EFV Gruppe (p=NS) erzielt. • Ein größerer Anteil an Patienten in der RAL Gruppe erzielte ein HIV-RNA Level <50 k/mL nach 4 und 8 Wochen (p<0.001). • Der durchschnittliche CD4+ Zellen Anstieg nach 24 Wochen lag in der RAL Gruppe höher im Vergleich zu EFV (139-175 vs. 112 Zellen/mm³; p=NS). <i>Hinweis: Dies ist die erste Studie zu RAL bei therapie-naiven Patienten.</i> <p>Elvitegravir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVG wurde bei Therapie-naiven Patienten nicht einschlägig untersucht. Klinische Daten sind sehr eingeschränkt (eine 10 Tage, Dosisfindungsstudie in denen auch Therapie-erfahrende Patienten eingeschlossen wurden). • Zu diesem Zeitpunkt laufen keine Phase III Studien die EVG bei Therapie-naiven Patienten untersuchen. Aufgrund des Fehlens von klinischen Daten, kann EVG momentan nicht als Therapie für Therapie-naive Patienten empfohlen werden (Fazit der Autoren).
<p>Talbot (2008)</p>	<p>Systematischer Review unter anderem nach RCTs und Beobachtungsstudien zu der Effektivität von unterschiedlichen antiretroviralen Therapien (Einteilung nach GRADE)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Krankheitsprogressionsmarker; Progression zu AIDS oder Mortalität, Lebensqualität</p> <p><u>Ergebnisse (zur antiretroviralen Therapie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Geboosterte PI 3er Kombinationstherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogressionsmarker: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf 3 RCTs):</u> Vorteil hinsichtlich der Reduktion der Viruslast nach 24-48 Wochen unter der geboosterten 3er Kombinationstherapie (low quality of evidence) ▪ <u>Vgl. gegen NNRTI-basierte 3er Kombinationstherapie (basierend auf einem systematischen Review):</u> Vorteil hinsichtlich der virologischen Suppression unter einer Therapie basierend mit EFV oder NVP (low quality of evidence). ○ Progression zu AIDS oder Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert):</u> Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der reduzierten Progression zu einem AIDS-assoziierten Ereignis oder Tod nach 72 Wochen (moderate quality of evidence). <i>Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu der geboosterten PI-basierten 3er Kombinationstherapien im Vergleich zu NNRTI-basierten 3er Kombinationstherapien oder NNRTI 3er Kombinationstherapien gefunden. PI-basierte Therapien waren mit einem erhöhten Gesamtcholesterol, Triglyzerid und LDL Werten assoziiert. Manche NRTIs (vor allem d4T) scheinen mit einer Lipodystrophie-Entwicklung assoziiert zu sein.</i>

- **NNRTI 3er Kombinationstherapie:**
 - **Krankheitsprogressionsmarker:**
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert, basierend auf einem systematischen Review): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich des Erreichens und Beibehaltung einer viralen Suppression nach 6 Monaten (very low quality evidence).
 - Vgl. gegen geboosterte PI basierte Therapien (basierend auf 3 RTCs): Eine Kombinationstherapie mit EFV oder NVP ist wirksamer hinsichtlich der viralen Suppression (low quality evidence).
 - Vgl. gegen NRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence).
 - **Progression zu AIDS oder Mortalität:**
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Krankheitsprogression oder Mortalität (moderate quality evidence).
 - **Lebensqualität:**
 - Vgl. gegen Standard 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores) (low quality evidence).
- **NRTI basierte 3er Kombinationstherapien:**
 - **Krankheitsprogressionsparameter:**
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low-quality evidence).
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): NRTI basierte Therapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence).
Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu NRTI basierten 3er Kombinationstherapien gegenüber geboosterten PI Therapien gefunden.
- **Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert):**
 - **Krankheitsprogressionsparameter:**
 - Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion der Viruslast nach 24-28 Wochen (low quality evidence).
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich der virologischen Suppression (very low quality evidence).
 - Vgl. gegen NRTI basierte Therapien (basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low quality evidence).
 - **Progression zu AIDS und Mortalität:**
 - Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Mortalität (moderate quality evidence).
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Reduktion der Mortalität oder Krankheitsprogression (moderate quality evidence).
 - **Lebensqualität:**
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien: Standard PI 3er Kombinationstherapien sind

weniger effektiv hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores) (low quality evidence).

Leitlinien

Deutsch-Österreichische Leitlinie (Stand März 2010)¹

Siehe auch:
AWMF (2009): Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion
(marginale Abweichungen aufgrund älterer Version)

Therapieziele: Unterdrückung von infektionsbedingten Symptomen; Verminderung der Krankheitsprogression, Rekonstitution der zellulären Immunität; Reduktion der chronischen Immunaktivierung (Entzündungsprozesse).

Initialtherapie der HIV-Infektion:

- Zur Initialtherapie stehen: Nukleosid-/Nukleotidanaloga, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, 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. Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich.
- Nahezu alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100mg/d) Ritonavir (r) stärker wirksam („Ritonavir-Boosting“ „PI/r“) und deshalb in dieser Kombination unbedingt zu bevorzugen.
- Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI (*Vorteile: sehr gute Wirksamkeit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen*), einem PI/r (*Vorteil: geringere Resistenzentwicklung bei nur wenig geringerer Wirksamkeit*) oder Raltegravir (INI) (*Raltegravir als erster verfügbarer INI erscheint Efavirenz mindestens gleichwertig, wobei Langzeiterfahrungen über mehr als drei Jahre noch fehlen*) haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen.
- Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen.
- Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI (EII) ist wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung kontraindiziert. Gleiches gilt für Zweifach-NRTI-Kombinationen (EII).

Hinweis: Diese Empfehlungen zielen auf die Auswahl der Substanzen für den Therapiebeginn. Im Gegensatz zur Situation in Zulassungsstudien ist im Rahmen der Routinebehandlung zur Sicherung des Behandlungserfolges häufig ein Substanzwechsel notwendig. Dieser zielt auf eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begletrisiken. Als Folge kann sich die Notwendigkeit ergeben, die Therapie mit einer hier nicht vorrangig empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stande der Erkenntnis und ist therapeutischer Standard.

1. Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen

- **(bevorzugte)Empfohlene Kombinationen:** Es werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Wo nötig, können Einzelsubstanzen verordnet werden.
 - **Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC)** (Empfehlungsgrad: AII)
 - **Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC)** (Empfehlungsgrad: AII): Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als „empfohlen“ erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B5701-negativen Patienten. Eine etwas niedrigere antivirale Wirksamkeit als TDF/FTC muss therapeutisch berücksichtigt werden.
- **Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga:**
 - **Tenofovir/Lamivudin, TDF/3TC (Empfehlungsgrad: AII):** Tenofovir kann bei Emtricitabin-Intoleranz auch mit Lamivudin kombiniert werden. Dabei kann von sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgegangen werden. Es existiert keine Fixkombination. Die Kombination wird ebenfalls empfohlen.
 - **Zidovudin/Lamivudin: ZDV/3TC (Empfehlungsgrad: AI):** Nur als Alternative anzusehen.

	<ul style="list-style-type: none"> • Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (Empfehlungsgrad: CII): Diese Kombinationen kommen in Einzelfällen für die Erstlinientherapie als wirksame, relativ gut verträgliche und einfach einzunehmende Alternative in Betracht. • Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (CII): Kombinationen mit Stavudin werden nicht empfohlen und sollten nur in begründeten Einzelfällen angewendet werden. • <u>Ungünstige und zu vermeidende Kombinationen von NRTI:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lamivudin + Emtricitabin (Empfehlungsgrad: EIII) • Zidovudin + Stavudin (Empfehlungsgrad: EII) • Didanosin + Stavudin (Empfehlungsgrad: EII) • Tenofovir + Didanosin (Empfehlungsgrad: DII) • Tenofovir + Abacavir (Empfehlungsgrad: DIII) <hr/> <p>2. <u>Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Empfohlene Therapien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz (EFV; Empfehlungsgrad: AII): Efavirenz wird in Kombination mit TDF/FTC empfohlen (Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch) • Nevirapin (NVP; Empfehlungsgrad: AII): Nevirapin wird in Kombination mit 2 NRTI mit den obengenannten Einschränkungen ebenfalls empfohlen (Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/µl.) <hr/> <p>3. <u>Proteaseinhibitoren (PI)²</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Empfohlene PI:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir/r: AZV/r (Empfehlungsgrad: AII) • Darunavir/r: DRV/r (Empfehlungsgrad: AII) • Lopinavir/r : LPV/r (Empfehlungsgrad: AII): <i>Hinweis: Lopinavir ist der derzeit am besten untersuchte PI. Vor allem wegen der Langzeiterfahrungen wird LPV/r empfohlen (Einschränkungen: gastrointestinale (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolische (Anstieg der Serumlipide) NW; Erhöhung des kardiovaskulären Risikos.)</i> • Fosamprenavir/r : FPV/r (Empfehlungsgrad: AII) • <u>Alternative PI:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Saquinavir/r: SQV/r (Empfehlungsgrad: BII) • <u>Nicht empfohlene PI:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Indinavir/r: IDV, IDV/r (Empfehlungsgrad: CII) • Nelfinavir (Empfehlungsgrad: DII) • <u>Ausdrücklich nicht empfohlene PI:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ritonavir in therapeutischer Dosierung (Empfehlungsgrad: DII) • Saquinavir ohne Ritonavir-Boosterung (Empfehlungsgrad: EII) • Tipranavir/r (Empfehlungsgrad EII, spezielle Indikation) <i>Hinweis: Die Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt eine geringere Wirksamkeit insbesondere bei unvorbehandelten Patienten und wird daher nicht empfohlen, kann aber als Strategie im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit der Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga in Einzelfällen vertretbar sein (CII).</i> <hr/> <p>4. <u>Integrase-Inhibitoren: Raltegravir (INI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir, RGV (Empfehlungsgrad: BII): Empfohlen <hr/>
--	--

5. CCR5-Inhibitoren: Maraviroc (DII)

- **Maraviroc (MVC)** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen

6. Alternative Kombinationen

- **Zidovudin/Lamivudin/Abacavir** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen

Tabelle: Bevorzugte Therapien:

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Empfohlen - Tenofovir/Emtricitabin All - Abacavir /Lamivudin All1	+	1. NNRTI Empfohlen - Efavirenz All - Nevirapin All 2. PI Empfohlen - Atazanavir/r All - Darunavir/r All - Lopinavir/r All - Fosamprenavir/r All Alternative - Saquinavir/r BII 3. INI Empfohlen - Raltegravir All

Zu den aufgrund ungünstiger Interaktionen zu vermeidenden Kombinationen zählen:

- NRTIs + PIs: TDF mit ungeboostertem ATV
- NNRTIs + PIs: EFV/NVP mit ungeboostertem ATV; EFV/NVP + LPV/r; ETR +TPV/r
- Doppel PI: TPV+PI (FPV, LPV, SQV, ATV); LPV/r+FPV; ODV+ATV; DRV/r+SQV 1000 mg BID; DRV+LPV/r

European AIDS Clinical Society (EACS; Clumeck et al. (2011); Stand April 2011)

Select 1 drug in Column A and 1 NRTI combination in Column B*	A	B	Remarks
Recommended	NNRTI • EFV ¹ • NVP ² or ritonavir boosterd PI • ATV/r ³ • DRV/r ³ • LPV/r ⁴ • SQV/r • RAL ⁵	• TDF/FTC • ABC/3TC ⁶⁻⁷	• TDF/FTC co-formulated • ABC/3TC co-formulated • EFV/TDF/FTC co-formulated • ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd • SQV/r: start with 500/100 mg then increase to 1,000/100 mg bid after one week • RAL: 400 mg bid
Alternative	• SQV/r • FPV/r	• ZDV/3TC ⁵ • ddi/3TC or FTC ⁸	1. SQV/r: start with 500/100 mg then change to 2,000/100 mg qd after one week 2. FPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 mg qd 3. ZDV/3TC co-formulated

* Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug but do not break recommended fixed dose combinations
 1 EFV: not recommended in pregnant women or women with no reliable and/or consistent contraception; not active on HIV-2 and HIV-1 group O.

- Efavirenz should be considered first line in all patients (level Ib).
- Boosted PIs should ordinarily be reserved for specific groups of patients, such as those with primary NRTI and/or NNRTI resistance, women who wish to become pregnant, and some patients with psychiatric problems (level IV).
- Nevirapine should ordinarily be reserved for women wishing to become pregnant and those patients with mental health problems but should only be used within set CD4 cell count criteria (level Ib).
- Truvada or Kivexa should be the first choice for nucleoside backbone to be used with efavirenz (level Ib). However, Kivexa should be reserved for patients who are HLA-B*5701 negative and used with caution in those with viral loads over 100 000 copies/mL or where there is significant risk for CVD (level IV).
- Combivir remains the coformulation of choice in patients using ART to prevent mother-to-child transmission (level Ib).

Regimen	A	B	C
Preferred	Efavirenz*	Tenofovir*, ^w Abacavir§	Lamivudine, ^s Emtricitabine*, ^w
Alternative	Lopinavir/r Fosamprenavir/r Atazanavir/r	Didanosine Zidovudine ^z	
<i>Specific groups</i>	Nevirapine ^k Atazanavir**		

Choose one drug from columns A, B and C.
 Licensing is based on European Medicines Agency (EMA).
 * Coformulated as Atripla (licensed for virologically suppressed patients only).
 w Coformulated as Truvada.
 z Coformulated as Combivir.
 § Coformulated as Kivexa.
 k Only when CD4 >250 cells/mL in female patients and >400 cells/mL in male patients.
 **Where there are established cardiovascular disease risk factors and a PI is required.

DHHS (2011)

Preferred Regimens (Regimens with optimal and durable efficacy, favorable tolerability and toxicity profile, and ease of use).

- 1. NNRTI-Based Regimen**
 - EFV/TDF/FTC³ (AI)
- 2. PI-Based Regimens (in alphabetical order)**
 - ATV/r + TDF/FTC³ (AI)
 - DRV/r (once daily) + TDF/FTC³ (AI)
- 3. INSTI-Based Regimen**
 - RAL + TDF/FTC (AI)

Hinweise: EFV should not be used during the first trimester of pregnancy or in women trying to conceive or not using effective and consistent contraception. ATV/r should not be used in patients who require >20 mg omeprazole equivalent per day.

Alternative Regimens

(Regimens that are effective and tolerable but have potential disadvantages compared with preferred regimens. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.)

- 1. NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order)**
 - EFV + (ABC or ZDV)/3TC³ (BI)
 - NVP + ZDV/3TC³ (BI)
- 2. PI-Based Regimens (in alphabetical order)**
 - ATV/r + (ABC or ZDV)/3TC³ (BI)

- FPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC³] or TDF/FTC³ (BI)
- LPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC³] or TDF/FTC³ (BI)

Hinweise:

- NVP:
 - NVP should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C)
 - NVP should not be used in women with pre-ARV CD4 count >250 cells/mm³ or men with pre-ARV CD4 count >400 cells/mm³.
- ABC:
 - ABC should not be used in patients who test positive for HLA-B*5701.
 - Use ABC with caution in patients with high risk of cardiovascular disease or with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL. (See text.)

Acceptable Regimens (CI) (Regimens that may be selected for some patients but are less satisfactory than preferred or alternative regimens) **and Regimens that may be Acceptable but more definitive data are needed (CIII)**

1. NNRTI-Based Regimen

- EFV + ddl + (3TC or FTC) (CI)

2. PI-Based Regimens

- ATV + (ABC or ZDV)/3TC³ (CI)
- DRV/r + (ABC or ZDV)/3TC³ (CIII)

3. INSTI-Based Regimen

- RAL + (ABC or ZDV)/3TC³ (CIII)

4. CCR5 Antagonist-Based Regimens

- MVC + ZDV/3TC³ (CI)
- MVC + TDF/FTC³ or ABC/3TC³ (CIII)

Hinweise: EFV + ddl + (FTC or 3TC) has only been studied in small clinical trials. ATV/r is generally preferred over ATV. Unboosted ATV may be used when RTV boosting is not possible. MVC Tropism testing should be performed before initiation of therapy; only patients found to have only CCR5-tropic virus are candidates for MVC.

Regimens that may be acceptable but should be used with caution (Regimens that have demonstrated virologic efficacy in some studies but have safety, resistance, or efficacy concerns. See comments below.)

1. NNRTI-Based Regimens

- NVP + ABC/3TC³ (CIII)
- NVP + TDF/FTC³ (CIII)

2. PI-Based Regimens

- FPV + [(ABC or ZDV)/3TC³ or TDF/FTC³] (CIII)
- SQV/r + TDF/FTC³ (CI)
- SQV/r + (ABC or ZDV)/3TC³ (CIII)

Hinweise: Use **NVP** and **ABC** together with caution because both can cause HSRs within first few weeks after initiation of therapy. Early virologic failure with high rates of resistance has been reported in some patients receiving **NVP + TDF + (3TC or FTC)**. Larger clinical trials are currently in progress. **FPV/r** is generally preferred over unboosted FPV. Virologic failure with unboosted FPV-based regimen may select mutations that confer cross resistance to DRV.

SQV/r : SQV/r was associated with PR and QT prolongation in a healthy volunteer study.

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline ECG is recommended before initiation of SQV/r.</i> • <i>SQV/r is not recommended in patients with any of the following:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>pretreatment QT interval >450 msec</i> 2. <i>refractory hypokalemia or hypomagnesemia</i> 3. <i>concomitant therapy with other drugs that prolong QT interval</i> 4. <i>complete AV block without implanted pacemaker</i> 5. <i>risk of complete AV block</i> <p>Antiretroviral Components Not Recommended as Initial Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC/ZDV (coformulated) as triple-NRTI combination regimen (BI) • ABC + 3TC + ZDV + TDF as quadruple-NRTI combination (BI) • ABC + ddI (BIII) • ABC + TDF (BIII) • DRV (unboosted) • DLV (BII) • ddI + TDF (BII) • T-20 (BIII) • ETR (BIII) • IDV (unboosted) (BIII) • IDV (RTV-boosted) (BIII) • NFV (BI) • RTV as sole PI (BIII) • SQV (unboosted) (BI) • d4T + 3TC (BI) • TPV (ritonavir-boosted) (BI)
<p>Thompson et al. (2010): Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2010 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel</p> <p><i>(siehe auch Hammer et al. 2006)</i></p>	<p>Recommended Components of the initial antiretroviral regimen:</p> <p><u>Dual NRTI Component</u></p> <p>Recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir/emtricitabine <ul style="list-style-type: none"> ○ Available as fixed-dose combination alone and with efavirenz ○ Once daily ○ Low genetic barrier to resistance (emtricitabine) ○ Renal dysfunction, decreased bone mineral density associated with tenofovir influence choice <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abacavir/lamivudine <ul style="list-style-type: none"> ○ Available as fixed-dose combination ○ Once daily ○ Weaker antiviral efficacy in treatment-naive patients with baseline HIV-1 RNA₁₀₀₀₀ copies/mL than tenofovir/emtricitabine ○ Low genetic barrier (lamivudine) ○ Need to screen for HLA-B*5701b to reduce risk of abacavir hypersensitivity ○ Abacavir may be associated with increased cardiovascular risk <p><u>Key third Agent:</u></p> <p>Recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz^b <ul style="list-style-type: none"> ○ NNRTI class ○ Available in fixed-dose combination with tenofovir/emtricitabine, which has become standard-of-care comparator ○ regimen in most clinical trials ○ Low genetic barrier ○ Major psychiatric illness, first trimester of pregnancy, orientation to become pregnant influences choice • Atazanavir/r^b <ul style="list-style-type: none"> ○ PI/r class

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Once daily ○ Widely prescribed when PI/r is chosen for initial therapy ○ Leaves options for future regimens ○ Less lipidogenic potential than lopinavir/r ○ Hyperbilirubinemia, need for acid-reducing agents, and risk of nephrolithiasis influence choice ● Darunavir/r^c <ul style="list-style-type: none"> ○ PI/r class ○ Once daily in treatment-naive patients ○ Limited experience in treatment-naive patients, presence of other options in most naive patients, and efficacy in patients with treatment experience, and multi drug resistant ○ virus influence choice ● Raltegravir^c <ul style="list-style-type: none"> ○ INSTI class (only 1 FDA approved at present time) ○ Twice daily ○ Low drug interaction potential ○ Rapid decline in HIV-1 RNA slope after initiation ○ Low genetic barrier ○ Limited experience in naive patients, presence of other options in most naive patients, and efficacy in treatment-experienced patients with multidrugresistant virus influence choice <p>Alternatives</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lopinavir/r <ul style="list-style-type: none"> ○ PI/r class ○ Extensive clinical experience ○ Comparator PI/r in many trials ○ Only PI coformulated with ritonavir (heat stable) ○ Can be given once daily in naive patients ○ Potential for hyperlipidemia and gastrointestinal adverse effects influences choice ● Fosamprenavir/r <ul style="list-style-type: none"> ○ PI/r class ○ Profile similar to lopinavir/r ○ May be useful when other initial PI/r not tolerated ● Maraviroc <ul style="list-style-type: none"> ○ CCR5 antagonist class ○ Targets host protein (viral coreceptor) ○ Need to perform viral tropism assay before use ○ Limited clinical experience in treatment-naive patients ○ Strategically, may be more useful in treatmentexperienced patients or when primary (transmitted) drug resistance is present but viral population should be exclusively receptor 5 <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>^bBased on extensive clinical experience. ^cBased on antiviral efficacy and tolerability comparable to that of key third agents but more limited experience in treatment-naive patients.</p>
--	---

¹ Graduierung: **A**= eindeutige Empfehlung; **B**= Im Allgemeinen ratsam; **C**= Vertretbar; **D**= Im Allgemeinen abzulehnen; **E**= Eindeutige Ablehnung / **I**= auf Basis mind. 1 RCT mit klinischen Endpunkten; **II**= Basis von Surrogatmarkerstudien oder Kohortendaten; **III**= Nach Expertenmeinung

² Geboostert mit Ritonavir.

³ 3TC may substitute for FTC or vice versa.

Institutionelle Hinweise

NHSC (2006)	<p><u>Therapie:</u> Maraviroc</p> <p><u>Zielgruppe:</u> Patients infected with HIV (treatment-naïve or experienced).</p> <p><u>Existing comparators and treatments:</u> Treatment is most effective with a combination of more than one drug from any of these groups⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: ABC, didanosine, FTC, 3TCe, stavudine, tenofovir and zalcitabine. Most treatment regimens contain at least two of these drugs. • Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: Efavirenz and NVPe. • Protease Inhibitors: Amprenavir, ATV, FPV, idinavir, LPV, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and tipranavir. • Fusion or Entry Inhibitor: Enfuvirtide
NHSC (2006)	<p><u>Therapie:</u> MK-0518 (Raltegravir)</p> <p><u>Zielgruppe:</u> Treatment experienced and treatment-naïve HIV patients.</p> <p><u>Existing comparators and treatments:</u> Treatment is most effective with a combination of more than one drug from any of these groups⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: ABC, didanosine, FTC, 3TCe, stavudine, tenofovir and zalcitabine. Most treatment regimens contain at least two of these drugs. • Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: Efavirenz and NVPe. • Protease Inhibitors: Amprenavir, ATV, FPV, idinavir, LPV, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and tipranavir. • Fusion or Entry Inhibitor: Enfuvirtide is licensed for treatment resistant infections.

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 04.10.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor HIV explode all trees	2113
#2	(#1 AND therapy)	1731
#3	(#2), from 2005 to 2011	822

Suchschritt 3:

Cochrane Reviews [14] | Other Reviews [23] | Clinical Trials [763] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [6] | Economic Evaluations [16] | Cochrane Groups [0]

13 Cochrane Reviews, 14 Other Reviews, 4 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 06.10.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "hiv infections/drug therapy"[MeSH Terms]	47335
#2	Search "hiv infections/drug therapy"[MeSH Terms] Filters: Meta-Analysis	175
#3	Search (systematic[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract]	42885
#4	Search (#1) AND #3	175
#5	Search (#1) AND #3 Filters: Publication date from 2005/01/01 to 2011/10/06	122
#6	Search (#2) OR #5 Filters: Publication date from 2005/01/01 to 2011/10/06	207

#6: 33 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 05.10.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "hiv"[MeSH Terms]	73583
#2	Search "hiv"[MeSH Terms] Filters: Guideline; Practice Guideline	98
#3	Search "hiv"[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2011/10/05; Guideline; Practice Guideline	27

#3: 12 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen HIV, HIV infection, HIV Infektion, 9antiretroviral therap*, antiretroviral treatment, drug therapy, therapy in verschiedenen Variationen gesucht. Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 78 Quellen.

Literatur:

Bartlett JA, Chen SS, Quinn JB. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. *HIV Clinical Trials* 2007; 8 (4): 221-6.

Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009; 23 (3): 279-91.

Chou R, Fu R, Huffman LH, Korthuis PT. Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: discrepancies between direct and indirect meta-analyses. *Lancet* 2006; 368 (9546): 1503-15.

Chowers M, Gottesman BS, Leibovici L, Schapiro JM, Paul M. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29 (7): 779-86.

Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Stand: April 2011.

http://www.iss.it/binary/farm/cont/EACS_Guidelines_2011.pdf, Zugriff am 06.10.2011 .

Correll T, Klibanov OM. Integrase inhibitors: a new treatment option for patients with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (1): 90-101.

Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, Hughes M, Peto Tim EA, Walker SA. Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddl) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (3): CD002038.

Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Oesterreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Stand: März 2010. http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf, Zugriff am 04.10.2011.

Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Oesterreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG). Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. Stand: 2009. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 4S-S15.

Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G, Churchill D, Cromarty B, Das S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Johnson M, Khoo S, Leen C, Nair D, Peters B, Phillips A, Pillay D, Pozniak A, Walsh J, Wilkins E, Williams I, Williams M, Youle M. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9 (8): 563-608.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CC, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006; 296 (7): 827-43.

Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Medicine* 2009; 10 (9): 527-35.

Li L, Sun T, Yang K, Zhang P, Jia WQ. Monoclonal CCR5 antibody for treatment of people with HIV infection. Stand: Mai 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2010; (12): CD008439.

Mbuagbaw LCE, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Stand: Februar 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (12): CD004246.

National Horizon Scanning Centre. MK-0518 for infection with HIV: horizon scanning technology briefing (**Brief record**). Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006; -6.

National Horizon Scanning Centre. Maraviroc (UK 427857) for resistant HIV: horizon scanning technology briefing (**Brief record**). Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006; -6.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Bethesda (MD): Department of Health and Human Services (DHHS), 2011.

Shey M, Kongnyuy EJ, Shang J, Wiysonge CS. A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS. Stand: Mai 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD005481.

Siegfried N, van Deventer Pieta JU, Mahomed FA, Rutherford GW. Stavudine, lamivudine and nevirapine combination therapy for treatment of HIV infection and AIDS in adults. Stand: Februar 2006. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD004535.

Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Stand: Juli 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (8): CD008651.

Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Stand: Juli 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (10): CD008740.

Talbot M. HIV infection. Clin Evid (Online) 2008; London: BMJ Publishing Group Ltd , 2008.

Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, Gatell JM, Gunthard HF, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Reiss P, Richman DD, Volberding PA, Yeni P, Schooley RT. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2010; 304 (3): 321-33.

World Health Organization (WHO). Antiretroviral therapy for HIV infections in adults and adolescents: recommendation for a public health approach. 2010 Revision. Stand 2010.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf, Zugriff am 05.10.2011.

World Health Organization (WHO). Rapid advice Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Stand: November 2009. http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art.pdf, Zugriff am 05.10.2011.

3. Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG

IQWiG-Berichte – Nr. 136

**Addendum zum Auftrag A12-02
(Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir)**

Addendum

Auftrag: A12-10
Version: 1.0
Stand: 22.06.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A12-02 (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

07.06.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-10

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Werner
- Catharina Brockhaus
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Susanne Haag
- Florina Kerekes
- Yvonne-Beatrice Schüller
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Ralpivirin, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil, Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, Nutzenbewertung

Keywords: Ralpivirine, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil, Human Immunodeficiency Virus Type 1, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
2 Nutzenbewertung	2
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	2
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.3.1 Eingeschlossene Studien	6
2.3.2 Studiencharakteristika	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.4.1 Relevante Endpunkte.....	12
2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial.....	13
2.4.3 Ergebnisse.....	15
2.4.4 Subgruppenanalysen.....	21
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	26
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	28
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	30
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	31
3 Literatur	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	8
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention / Sockeltherapie – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz bei Patienten mit Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml.....	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	11
Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	11
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	13
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO.....	14
Tabelle 8: Ergebnisse zur Gesamtmortalität, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO.....	15
Tabelle 9: Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen), Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	16
Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	17
Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO.....	18
Tabelle 12: Subgruppenergebnisse für das virologisches Ansprechen nach Geschlecht, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	22
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	27
Tabelle 14: Männer: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO.....	28
Tabelle 15: Frauen: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO.....	29
Tabelle 16: Zusammenfassung – Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	20
Abbildung 2: Meta-Analyse, unerwünschte Hautereignisse, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	20
Abbildung 3: Meta-Analyse, neurologische unerwünschte Ereignisse, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	21
Abbildung 4: Meta-Analyse, Subgruppen nach Geschlecht, Viruslast (virologisches Ansprechen – Nonresponder), Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO, Interaktionstest $p = 0,104$	23
Abbildung 5: Meta-Analyse, Subgruppen nach Alter ($< / \geq 55$ Jahre), neurologische unerwünschte Ereignisse, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO, Interaktionstest $p = 0,153$	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABA	Abacavir
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
CD4	Cluster of Differentiation 4 Receptor
DAIDS	Division of Aids Table for Grading the Severity of Adverse Events
EFA	Efavirenz
EMTRI	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI ₀	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
LAMI	Lamivudin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NRTI	Nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RIL	Rilpivirin
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SF-36v2	Short Form (36) Health Survey, Version 2
SF-6D	Short Form (6) Domains Evaluation
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
TENO	Tenofovirdisoproxil
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZIDO	Zidovudin

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.01.2012 mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt (Auftragsnummer A12-02). Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung vom 12.04.2012 die inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers des pU festgestellt und keinen Beleg für einen Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Die inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers war insbesondere dadurch bedingt, dass relevante und in den Dossierunterlagen geforderte Subgruppenanalysen vom pU nicht vorgelegt wurden, ohne dass dies vom pU begründet wurde. Darüber hinaus wurde eine relevante Studie vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen, von der allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden konnte, dass sie die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung nicht wesentlich beeinflussen würde [1].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pU am 07.05.2012 weitere Daten an den G-BA übermittelt. Der G-BA hat das IQWiG am 07.06.2012 mit der Durchführung einer Nutzenbewertung (entsprechend Abschnitt 2.5 der IQWiG-Nutzenbewertungen [Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens]) der im Dossier vorhandenen und im Stellungnahmeverfahren vom pU nachträglich vorgelegten Daten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA.

Das vorliegende Addendum zum Auftrag A12-02 wurde anhand folgender Datenquellen erstellt:

- Dossier (Modul 1-4) des pU vom 05.01.2012
- Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens am 07.05.2012 vom pU nachgereichte Unterlagen (Zitat 2 und 10 [2])

Das vorliegende Addendum umfasst 2 Kapitel. Kapitel 2 enthält die wesentlichen Inhalte der Bewertung. Nach einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abschnitt 2.1, werden die detaillierten Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abschnitt 2.2 bis 2.6 dargelegt. Dabei wird größtenteils darauf verzichtet darzustellen, inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Auf eine Kommentierung der vom pU vorgelegten Angaben im Dossier bzw. in der Stellungnahme wurde verzichtet.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG am 13.01.2012 mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt (Auftragsnummer A12-02). Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) (Nutzenbewertung des IQWiG vom 12.04.2012). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pU am 07.05.2012 weitere Daten an den G-BA übermittelt. Der G-BA hat das IQWiG am 07.06.2012 mit der Durchführung einer Nutzenbewertung (entsprechend Abschnitt 2.5 der IQWiG-Nutzenbewertungen [Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens]) der im Dossier vorhandenen und im Stellungnahmeverfahren vom pU nachträglich vorgelegten Daten beauftragt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir) im zugelassenen Anwendungsgebiet (Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml).

In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Insgesamt lagen 3 für die Bewertung relevante Studien vor (C204, C209 und C215). Keine der 3 Studien wurde mit der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil durchgeführt. Stattdessen wurde in allen 3 Studien Rilpivirin (RIL) in freier Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (EMTRI/TENO) verwendet. Die Studien wurden für die vorliegende Fragestellung als relevant angesehen, da die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entsprach. Alle 3 Studien waren randomisiert und aktiv kontrolliert. Die Durchführung eines direkten Vergleichs auf Basis von 3 RCTs war möglich. In allen 3 Studien wurden antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen HIV-1-Infektion und einer HIV-1-Plasma-Viruslast zu Studienbeginn von ≥ 5000 RNA-Kopien/ml eingeschlossen. In 2 Studien (C204, C215) war neben dem Einsatz von EMTRI/TENO, auch die Gabe anderer Sockeltherapien (bestehend aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) möglich. Aus den relevanten Studien wurden jeweils die Daten der gemäß Fragestellung definierten Zielpopulation für die Bewertung herangezogen (Patienten mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml, die mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO behandelt wurden).

Das Verzerrungspotenzial der 3 Studien wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studienergebnisse wurden bei ausreichender Homogenität in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz (3 RCTs) konnten aus den Daten grundsätzlich Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächen.

Für die untersuchte Indikation zeigten sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür geeignet waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

Morbidität

Viruslast (virologisches Ansprechen) als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“

Der Endpunkt virologisches Ansprechen wurde seitens des Instituts als ausreichend valide eingeschätzt, um als Surrogat für einen patientenrelevanten, in den eingeschlossenen Studien jedoch nicht erhobenen Endpunkt (kombinierter Endpunkt „AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod“) herangezogen zu werden. Dabei war jedoch zu berücksichtigen, dass die Viruslast (virologisches Ansprechen) als Surrogat nicht klar validiert ist. Es ist lediglich eine Korrelation zwischen einer individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ nachweisbar und keine klare Korrelation zwischen den Effekten der Intervention auf das Surrogat und dem patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll [3-6]. Dass das Institut dennoch zu der Einschätzung der „ausreichenden Validität“ kommt, ist insbesondere durch die dramatische Verbesserungen in der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung begründet, die auf Arzneimittelstudien fußt, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren (siehe auch [7] zur näheren Begründung). Der erhöhten Unsicherheit wird durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens Rechnung getragen (bei Vorliegen eines Zusatznutzens Einstufung als „nicht quantifizierbar“).

Für das virologische Ansprechen zeigte sich bei Betrachtung der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO. In Subgruppenanalysen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p < 0,2$) für das Merkmal Geschlecht, sodass eine getrennte Betrachtung dieser Subgruppen notwendig war. Dabei zeigte sich bei Männern ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO, bei Frauen jedoch nicht. Insgesamt ergibt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich des virologischen Ansprechens. Ein Zusatznutzen für Frauen ist hingegen für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Ergebnis für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO nicht belegt.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis für unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs und psychiatrische UEs war jeweils nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis für unerwünschte Hautereignisse war zwar zugunsten von Ralpivirin + EMTRI/TENO statistisch signifikant unterschiedlich, wies jedoch eine zu geringfügige Effektstärke auf. Die Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von UEs wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) meta-analytisch nicht zusammengefasst. Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da die Einzelergebnisse aller 3 Studien nicht statistisch signifikant waren. Ein größerer / geringer Schaden bezüglich dieser 5 Endpunkte ist für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO nicht belegt.

Für den Endpunkt neurologische UEs zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO. Es ergibt sich daher ein Hinweis auf einen geringeren Schaden für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO bezüglich des Endpunktes neurologische UEs.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Aussagen zum Zusatznutzen beschränken sich auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination aus Ralpivirin, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil wie folgt bewertet:

- Für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Männer** mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml verbleiben 2 positive Ergebnisse unterschiedlicher Ergebnissicherheit (ein Beleg und ein Hinweis) zugunsten der Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO. Für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ist das Ausmaß „nicht quantifizierbar“, für den Endpunkt neurologische UEs ist das Ausmaß „beträchtlich“. In der Gesamtschau ist die Abwägung eines beträchtlichen und eines nicht

quantifizierbaren Zusatznutzens schwierig, da unklar bleibt, in welche Größenordnung sich der nicht quantifizierbare Zusatznutzen einordnen lässt. In diesem Fall war es jedoch möglich, den Beleg für einen Zusatznutzen im Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ aufgrund der ausreichenden Validität des Surrogats als stützend für die Ergebnissicherheit der ohnehin positiven Gesamtaussage heranzuziehen. Zusammenfassend ergibt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Frauen** mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml verbleibt ein positives Ergebnis zugunsten der Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO mit dem Ausmaß „beträchtlich“ und der Wahrscheinlichkeit Hinweis (neurologische UEs). Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich. Zusammenfassend ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.2 Fragestellung

Die fixe Wirkstoffkombination Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir² ist gemäß Fachinformation für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen [8]:

- zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Der pU benennt Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU schließt sich damit der Festlegung des G-BA an, der Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir oder in Kombination mit Abacavir/Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte, wobei für die Bewertung des kombinierten Endpunktes „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ein Surrogatendpunkt herangezogen werden musste. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien ein.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der vorliegenden Bewertung entspricht dem vom IQWiG bereits in der Nutzenbewertung vom 12.04.2012 festgestellten Studienpool (Auftrag A12-02 [1]) und umfasst die Studien C204, C209 (ECHO) und C215 (THRIVE).

Aus den relevanten Studien wurden jeweils die Daten der gemäß Fragestellung definierten Zielpopulation für die Bewertung herangezogen (Patienten mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml, die mit der Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofovir behandelt wurden). Diese Population wird nachfolgend als Zielpopulation bezeichnet.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Studien C204, C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) eingeschlossen.

² Der Einfachheit halber wird im vorliegenden Dokument der Wirkstoffname Tenofovir anstelle des im Arzneimittel vorhandenen Prodrugs Tenofovirdisoproxil verwendet.

Tabelle 1: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)
C204	ja	nein ^b	ja
C209 (ECHO)	ja	nein ^b	ja
C215 (THRIVE)	ja	nein ^b	ja

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
b: Studien wurden vom Lizenzgeber des pU durchgeführt
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Keine der 3 Studien wurde mit der *fixen* Wirkstoffkombination aus Rilpivirin, Emtricitabin (EMTRI) und Tenofovir (TEN0) durchgeführt. Stattdessen wurde Rilpivirin in allen 3 Studien in freier Kombination mit EMTRI/TENO verwendet. Die Studien wurden für die vorliegende Fragestellung als relevant angesehen, da die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entsprach.

Für die Bewertung in der zugelassenen Indikation wurden demnach 3 randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rilpivirin + EMTRI/TENO) vorgelegt, aus denen Daten für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + EMTRI/TENO) herangezogen werden konnten.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die vom Institut eingeschlossenen Studien benannt hat.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien C204, C209, C215.

In die 3 Studien wurden antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen HIV-1-Infektion und einer HIV-1-Plasma-Viruslast zu Studienbeginn von ≥ 5000 RNA-Kopien/ml eingeschlossen. In 2 Studien wurden mehrere Sockeltherapien verwendet (Studie C215: Emtricitabin/Tenofovir, Abacavir/Lamivudin und Zidovudin/Lamivudin, Studie C204: Emtricitabin/Tenofovir und Zidovudin/Lamivudin). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jeweils nur eine Teilpopulation der 3 Studien relevant. Es handelt sich dabei um Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, die mit der Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofovir behandelt wurden.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte*
C204	RCT, offen ^b , aktiv kontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Studienpopulation: Rilpivirin 25 mg (N = 93) Rilpivirin 75 mg ^c (N = 95) Rilpivirin 150 mg ^c (N = 91) Efavirenz 600 mg (N = 89) jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus EMTRI/TENO oder ZIDOLAM ^d Davon Zielpopulation ^e : Rilpivirin 25 mg + EMTRI/TENO (n = 10) Efavirenz 600 mg + EMTRI/TENO (n = 15)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 96 Wochen (Interimsanalyse nach 48 Wochen) Follow-up: 4 Wochen Open-Label-Behandlung: 144 Wochen	14 Länder in Afrika, Asien, Europa, Lateinamerika, USA Woche 48, Behandlungszeitraum: 6/2005–1/6/2006 Woche 96, Behandlungszeitraum: 6/2005–1/9/2007	Primär: virologisches Ansprechen Sekundär: Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse
C209	RCT, doppelblind, double-dummy ^b , parallel, aktiv kontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Studienpopulation: Rilpivirin 25 mg (N = 346) Efavirenz 600 mg (N = 344) jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO Davon Zielpopulation ^e : Rilpivirin 25 mg + EMTRI/TENO (n = 181) Efavirenz 600 mg + EMTRI/TENO (n = 163)	Screening: 6 Wochen Behandlung: 96 Wochen (Interimsanalyse nach 48 Wochen) Follow-up: max. 6 Wochen	20 Länder in Afrika, Asien, Australien, Europa, Kanada, Lateinamerika, USA Woche 48, Behandlungszeitraum: 4/2008–2/2010 Woche 96, Behandlungszeitraum: 4/2008–1/2011	Primär: virologisches Ansprechen Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte
C215	RCT, doppelblind, double-dummy ^b , parallel, aktiv kontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Studienpopulation: Rilpivirin 25 mg (N = 340) Efavirenz 600 mg (N = 338) jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus EMTRI/TENO oder ZIDOLAM ^d oder ABA/LAM ^d Davon Zielpopulation ^e : Rilpivirin 25 mg + EMTRI/TENO (n = 107) Efavirenz 600 mg + EMTRI/TENO (n = 93)	Screening: 6 Wochen Behandlung: 96 Wochen (Interimsanalyse nach 48 Wochen) Follow-up: max. 6 Wochen	21 Länder in Afrika, Asien, Australien, Europa, Kanada, Lateinamerika, USA Woche 48, Behandlungszeitraum: 5/2008–1/2010 Woche 96, Behandlungszeitraum: 4/2004–1/2011	Primär: virologisches Ansprechen Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2), unerwünschte Ereignisse

a. Formulierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Charakterisierung als offene Studie, da die Patienten lediglich gegenüber der verwendeten Dosierung in den Rilpivirin-Armen verblindet waren.
c. Die Behandlung in diesem Arm entspricht nicht der deutschen Zulassungssituation, daher wird er in den weiteren Tabellen nicht mehr dargestellt.
d. Relevante Population für die Bewertung: Patienten mit einer Viruslast zu Studienbeginn ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, die mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO behandelt wurden.
e. Durch die Gabe von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Dosierungsschemata (Rilpivirin: nach einer Mahlzeit am Morgen; Efavirenz: nüchtern am Abend) würde durch eine zusätzliche Placebo-Gabe die Verblindung aufrechterhalten (double-dummy).
ABA: Abacavir, EMTRI: Emtricitabin, HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1, LAM: Lamivudin, n: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, N: Anzahl der randomisierten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36v2: Short-Form 36, Version 2, TENO: Tenofovir, vs.: versus, ZIDO: Zidovudin

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention / Sockeltherapie – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz bei Patienten mit Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml

Studie Studienarm	Zuteilung zu den Sockeltherapien ^a n (%)		
	Tenofovir ^b 300 mg/Tag + Emtricitabin 200 mg/Tag	Zidovudin 300 mg/Tag + Lamivudin 300 mg/Tag	Abacavir 600 mg + Lamivudin 300 mg/Tag ^c
C204			
Rilpivirin 25 mg/Tag	10 (16,4)	51 (83,6)	0
Efavirenz 600 mg/Tag	15 (26,8)	41 (73,2)	0
C209			
Rilpivirin 25 mg/Tag	181 (100,0)	0	0
Efavirenz 600 mg/Tag	163 (100,0)	0	0
C215			
Rilpivirin 25 mg/Tag	107 (57,2)	58 (31,0)	22 (11,8)
Efavirenz 600 mg/Tag	93 (55,7)	56 (33,5)	18 (10,8)

a: Sockeltherapie wurde je nach Verfügbarkeit, Standardbehandlung und Zulassung in dem jeweiligen Land als fixe Kombinationen oder als separate Komponenten eingenommen.
b: Tenofovirdisoproxilfumarat
c: Die Tagesdosis wird bei dieser Wirkstoffkombination auf 2 Einzelgaben verteilt
n: Anzahl der Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus

Bei den Studien C209 und C215 handelt es sich um Zulassungsstudien der Phase III. Die Studie C204 ist eine offene Phase-IIb-Dosisfindungsstudie. Alle 3 Studien waren multizentrische Studien. Die jeweiligen Zentren erstreckten sich auf Länder in Europa, Afrika, Amerika, Asien und Australien.

Die Behandlungsphase der 3 Studien betrug mindestens 96 Wochen, wobei für die Studien C209 und C215 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nur die Studienberichte zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen vorlagen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden auch für die Studie C204 die Daten nach 48 Wochen herangezogen.

Die relevante Zielpopulation der Patienten mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml unter Behandlung mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO stellt lediglich einen Teil der Studienpopulation dar (C204: ca. 14 %, C215: ca. 30 %, C209: ca. 50 %).

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika dieser Patienten in den eingeschlossenen Studien für die Merkmale Alter, Geschlecht, CD4-Zellzahl und Dauer der HIV-1-Infektion.

Tabelle 4: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie Studienarm	N	Alter [Jahre] Median (Min-Max)	Geschlecht w / m [%]	CD4-Zellzahlen zu Studienbeginn [Zellen/ μ l] Median (Min-Max)	Dauer der HIV-1 Infektion seit Diagnosestellung [Jahre] Median (Min-Max)
C204					
RIL + EMTRI/TENO	10	35,5 (24-47)	20 / 80	256,0 (64-445)	1,9 (0-16)
EFA + EMTRI/TENO	15	36,0 (23-46)	13 / 87	222,0 (79-451)	2,8 (0-16)
C209					
RIL + EMTRI/TENO	181	37,0 (20-74)	27 / 73	261,0 (7-888)	1,3 (0-22)
EFA + EMTRI/TENO	163	34,0 (19-58)	22 / 78	284,0 (18-757)	1,2 (0-22)
C215					
RIL + EMTRI/TENO	107	36,5 (20-62)	23 / 77	287,0 (5-744)	1,9 (0-20)
EFA + EMTRI/TENO	93	37,0 (19-53)	28 / 72	294,0 (21-857)	1,9 (0-14)

CD4: Cluster of Differentiation 4 Positive Cells, EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1, m: männlich, N: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RIL: Rilpivirin, vs.: versus, w: weiblich

Tabelle 5 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungs- potenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
C204 ^a	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
C209	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
C215	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

a: Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials Studienebene wurde für die Studie C204 vom Institut vorgenommen, da diese Informationen vom pU nicht vorgelegt wurden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle 3 eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung in der Studie C204 führt nicht zu einem höheren Verzerrungspotenzial auf Studienebene, sondern wird bei der Betrachtung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktniveau berücksichtigt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Relevante Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
 - Gesamt mortalität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - SF-36v2: mittels 2 Summenscores zur körperlichen / psychischen Gesundheit
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben (Abbruch aufgrund von UEs)
 - Unerwünschte Hautereignisse
 - Neurologische UEs
 - Psychiatrische UEs

Des Weiteren wird der folgende Endpunkt als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt (für eine detaillierten Begründung, siehe auch [7]).

- Viruslast (virologisches Ansprechen)

Diese Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte und die Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte entspricht der Nutzenbewertung A12-04 [7]. Details zu diesen Endpunkten sind dieser Bewertung zu entnehmen.

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut teilweise von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) bzw. in den nachträglich vorgelegten Daten der Stellungnahme weitere Endpunkte heranzog (z. B. Virologisches Versagen [Wirksamkeit und Resistenz], CD4-Zellzahl, gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-6D, DAIDS-Auswertung der UEs mit Schweregrad 3 und 4, weitere Nebenwirkungen wie neuropsychiatrische Ereignisse, Hautausschläge [rash], Depressionen oder Schlafstörungen). Das Institut sieht diese Endpunkte ausreichend über die bereits berücksichtigten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen abgedeckt.

2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT für den Vergleich Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Nebenwirkungen								
	Gesamtmortalität	Viruslast (virologisches Ansprechen) ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	UEs	SUEs	Abbruch aufgrund von UEs	Unerwünschte Hautereignisse	Neurologische UEs	Psychiatrische UEs
C204	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C209	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C215	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Das virologische Ansprechen stellt in den eingeschlossenen Studien die primäre Auswertung von Viruslastmessungen dar und wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ betrachtet.
EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den Vergleich Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Endpunktebene									
	Studienebene	Gesamt mortalität	Viruslast (virologisches Ansprechen) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) ^c	UEs	SUEs	Abbruch aufgrund von UEs	Unerwünschte Hautereignisse	Neurologische UEs	Psychiatrische UEs
C204 ^a	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^e	hoch ^e	niedrig
C209	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^d	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^e	hoch ^e	niedrig
C215	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^d	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^e	hoch ^e	niedrig

a: Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde für die Studie C204 vom Institut vorgenommen, da diese Informationen vom pU nicht vorgelegt wurden.
b: Das virologische Ansprechen stellt in den eingeschlossenen Studien die primäre Auswertung von Viruslastmessungen dar und wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ betrachtet.
c: Zielgröße wurde nicht erhoben.
d: Hoher Anteil Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (> 10 %).
e: Keine eindeutige a-priori-Festlegung der ausgewerteten *preferred terms* in den Studien.
EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Bis auf die nicht erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie C204 konnte für die relevanten Studien von einer guten Datenverfügbarkeit für die Zielpopulation ausgegangen werden.

Für die Studien C209 und C215 fehlten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mehr als 10 % der einzuschließenden Patienten in der Auswertung, weshalb das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wurde.

Das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Hautereignisse und neurologische UEs wurde ebenfalls als hoch eingeschätzt, da die Auswahl der *preferred terms* aus der MedDRA-Klassifikation nicht eindeutig a priori spezifiziert wurde.

Für alle weiteren eingeschlossenen Endpunkte lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

2.4.3 Ergebnisse

Durch die meta-analytische Zusammenfassung der 3 vorliegenden Studien ist grundsätzlich die Ableitung von Belegen, z. B. für einen Zusatznutzen, möglich. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

Mortalität

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zur Mortalität für den Vergleich von Ralpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO zusammen.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Gesamtmortalität, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO	
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
C204	10	0 (0)	15	0 (0)		Entfällt ^a
C209	181	0 (0)	163	0 (0)		Entfällt ^a
C215	107	0 (0)	93	k A ^b		Entfällt ^a
Meta-Analyse						Entfällt ^a

a: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis
b: 1 Patient gestorben in der Population mit einer Viruslast zu Studienbeginn $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml. Jedoch ist anhand der Angaben im Dossier des pU (Modul 4) unklar, ob dieser Patient der Zielpopulation (mit Sockeltherapie EMTRI/TENO) zuzuordnen war.
EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, k. A.: kein Angaben, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RIL.: Ralpivirin, RR: relatives Risiko, vs.: versus

In 2 für die Bewertung herangezogenen Studien trat in der Zielpopulation kein Todesfall innerhalb der ersten 48 Wochen auf. Die Daten der Studie C215 lassen jedoch keine sicheren Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (EFA + EMTRI/TENO) zu. In diesem Studienarm war innerhalb der Population mit der relevanten Viruslast ($\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) ein Patient verstorben. Es ist jedoch anhand der Angaben im Dossier des pU (Modul 4) unklar ob dieser Patient der Zielpopulation (mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO) zuzuordnen ist. Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf eine statistische Auswertung des Endpunktes verzichtet.

Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten

nicht dafür geeignet waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

Morbidität

Viruslast (virologisches Ansprechen)

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen) für den Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO zusammen.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen), Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Viruslast (virologisches Ansprechen)^b					
C204	10	7 (70,0) ^c	15	13 (86,7) ^c	2,25 [0,45; 11,15]
C209	181	162 (89,5)	163	136 (83,4)	0,63 [0,37; 1,10]
C215	107	96 (89,7)	93	81 (87,1)	0,80 [0,37; 1,72]
Meta-Analyse					0,76 [0,48; 1,21] p = 0,246
a: Berechnung des Instituts; relatives Risiko, Konfidenzintervalle und p-Wert für Nonresponder (RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO). b: Gemessen mit dem Roche Amplicor HIV-1 Monitor® Test Version 1.5 (C204, C209, C215) oder mittels COBAS® TaqMan HIV-1 Test Version 1.0 (C209, C215). c: Prozentangabe: Berechnung des Instituts. EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RIL: Rilpivirin, RR: relatives Risiko, vs.: versus					

Die Operationalisierung der Viruslast über das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt (siehe auch [7] für eine weitere Diskussion). Dennoch war aus Sicht des Instituts der prognostische Wert der Viruslast für Folgeerkrankungen und Tod so einzuschätzen, dass von einer ausreichenden Validität für die Viruslast als Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ausgegangen werden konnte. Die Berücksichtigung der Viruslast über das virologische Ansprechen in der Nutzenbewertung und die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen sind somit grundsätzlich möglich.

Tabelle 9 zeigt die Effektschätzer der 3 relevanten Studien bzw. den Gesamteffektschätzer der Meta-Analyse zum Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen). Die relativen Risiken und 95 %-Konfidenzintervalle wurden jeweils für die Nonresponder berechnet.

Die Anteile von Patienten mit virologischem Ansprechen unterschieden sich zwischen Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO in den drei Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Test mit Q-Statistik: $p = 0,333$). Im weiteren Verlauf der Bewertung ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dies hat zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunktes auf Basis dieser Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen mit der dazugehörigen Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.4.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nur in den Studien C209 und C215 mittels des Instruments SF-36v2 untersucht. Beim SF-36v2 handelt es sich um ein krankheitsübergreifendes Selbsterhebungsinstrument zur Ermittlung der Lebensqualität. Aus abgefragten Items ergeben sich 8 Skalen, aus denen 2 Summenscores (körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit) gebildet werden. Höhere Werte der Summenscores zeigen eine höhere Lebensqualität an. Die vorliegende Ergebnisanalyse betrachtet die mittlere Veränderung der Summenscores im Vergleich zu Studienbeginn (Baseline).

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels SF-36v2) für den Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO zusammen.

Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Skala Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO SMD [95 %-KI] p-Wert
	N	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Änderung zur Baseline MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2, mittlerer Summenscore – körperliche Gesundheit					
C209	128	1,3 (7,3)	114	1,1 (7,2)	0,20 [-1,63; 2,03]
C215	81	1,4 (5,6)	66	-0,4 (7,8)	1,80 [-0,44; 4,04]
Meta-Analyse					0,86 [-0,68; 2,41] p = 0,273
SF-36v2, mittlerer Summenscore – psychische Gesundheit					
C209	128	2,4 (10,7)	115	2,2 (11,0)	0,20 [-2,53; 2,93]
C215	81	2,9 (8,8)	67	1,8 (8,8)	1,10 [-1,75; 3,95]
Meta-Analyse					0,63 [-1,34; 2,60] p = 0,530
EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RIL: Rilpivirin, SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, vs.: versus					

Die mittlere Veränderung beider Summenscores zu Studienbeginn unterschied sich zwischen Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO in den 2 Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der jeweiligen Meta-Analyse war für beide Summenscores nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudien vor (Test mit Q-Statistik für körperliche Gesundheit: $p = 0,279$ und psychische Gesundheit: $p = 0,655$).

Zusammenfassend ist hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO nicht belegt.

Nebenwirkungen

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse zu Nebenwirkungen für den Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO zusammen.

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO RR ^a [95 %-KI] p-Wert
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs					
C204	10	10 (100) ^b	15	15 (100) ^b	1,00 [0,69; 1,28] ^d
C209	181	160 (88,4)	163	144 (88,3)	1,00 [0,93; 1,08]
C215	107	98 (91,6)	93	80 (86,0)	1,06 [0,96; 1,18]
Meta-Analyse					1,02 [0,96; 1,08] p = 0,524
SUEs					
C204	10	2 (20,0) ^b	15	4 (26,7) ^b	0,75 [0,17; 3,35]
C209	181	10 (5,5)	163	16 (9,8)	0,56 [0,26; 1,20]
C215	107	6 (5,6)	93	5 (5,4)	1,04 [0,33; 3,31]
Meta-Analyse					0,69 [0,38; 1,24] p = 0,212
Abbruch aufgrund von UEs					
C204	10	2 (20,0) ^b	15	0 (0) ^b	7,27 [0,39; 137,26]
C209	181	5 (2,8)	163	12 (7,4)	0,38 [0,14; 1,04]
C215	107	6 (5,6)	93	5 (5,4)	1,04 [0,33; 3,31]
Meta-Analyse					Heterogenität: $\text{Chi}^2 = 4,34$, $\text{df} = 2$, $p = 0,11$, $I^2 = 54\%$
Unerwünschte Hautereignisse (PT Auswahl)^e					
C204	10	3 (30,0) ^b	15	5 (33,3) ^b	0,90 [0,27; 2,95]
C209	181	26 (14,4) ^b	163	31 (19,0) ^b	0,76 [0,47; 1,22]
C215	107	8 (7,5) ^b	93	17 (18,3) ^b	0,41 [0,19; 0,90]
Meta-Analyse					0,67 [0,45; 0,98] p = 0,039

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO (Fortsetzung)

Endpunkt Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert
Neurologische UEs (PT Auswahl)^c					
C204	10	2 (20,0) ^b	15	7 (46,7) ^b	0,43 [0,11; 1,66]
C209	181	44 (24,3) ^b	163	72 (44,2) ^b	0,55 [0,40; 0,75]
C215	107	36 (33,6) ^b	93	50 (53,8) ^b	0,63 [0,45; 0,87]
Meta-Analyse					0,58 [0,46; 0,72] p < 0,001
Psychiatrische UEs (PT Auswahl)^c					
C204	10	3 (30,0) ^b	15	4 (26,7) ^b	1,13 [0,32; 3,99]
C209	181	41 (22,7)	163	54 (33,1)	0,68 [0,48; 0,97]
C215	107	27 (25,2)	93	24 (25,8)	0,98 [0,61; 1,57]
Meta-Analyse					0,79 [0,60; 1,04] p = 0,087

a: Eigene Berechnung; relatives Risiko einschließlich Konfidenzintervallen und p-Werten (RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO).
b: Prozentangabe: Berechnung des Instituts
c: Eine Differenzierung nach schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen für diese Endpunkte war aufgrund fehlender Daten für die Zielpopulation nicht möglich
d: Eigene Berechnung mit exakter Methode nach [9] implementiert in StatXact Version 9,0
EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT: Preferred Term (Bevorzugte Bezeichnung), RIL: Rilpivirin, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis. vs.: versus

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und psychiatrischer unerwünschter Ereignisse

Die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) sowie mit psychiatrischen UEs unterschieden sich zwischen Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO in den 3 Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der jeweiligen Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant (Tabelle 11) und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudien vor (Test mit Q-Statistik für UEs: p = 0,664, SUEs: p = 0,677 und psychiatrische UEs: p = 0,418).

Ein geringerer / größerer Schaden von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch führten

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

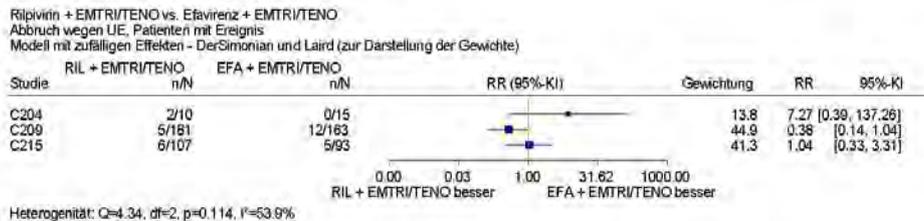


Abbildung 1: Meta-Analyse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) wurde in der Meta-Analyse kein Gesamteffektschätzer abgebildet. Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da das Ergebnis aller 3 Einzelstudien nicht statistisch signifikant war.

Ein größerer / geringerer Schaden von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Unerwünschte Hautereignisse

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt Hautereignisse.

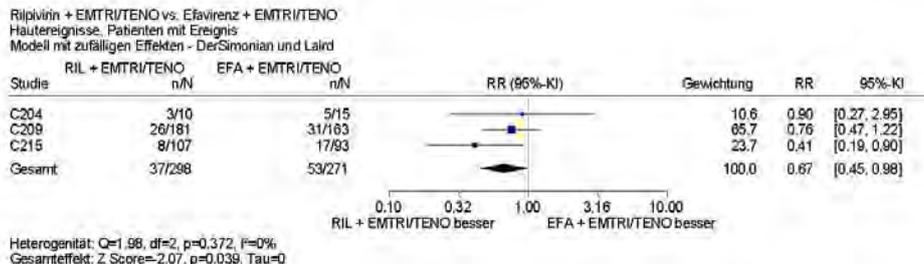


Abbildung 2: Meta-Analyse, unerwünschte Hautereignisse, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Unerwünschte Hautereignisse traten bei den mit Efavirenz + EMTRI/TENO behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die Rilpivirin + EMTRI/TENO erhielten. Der Gesamteffekt der Meta-Analyse war statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor. Jedoch ergab sich aufgrund der geringfügigen

Effektstärke (95 %-Konfidenzintervall des RR nicht vollständig unterhalb von 0,9) kein Beleg für einen geringeren Schaden zugunsten von Rilpivirin + EMTRI/TENO.

Ein größerer / geringerer Schaden von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Neurologische unerwünschte Ereignisse

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt neurologische UEs.

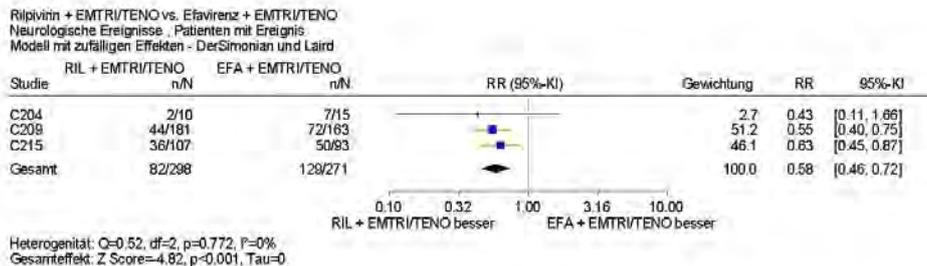


Abbildung 3: Meta-Analyse, neurologische unerwünschte Ereignisse, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Neurologische UEs traten bei den mit Efavirenz + EMTRI/TENO behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die Rilpivirin + EMTRI/TENO erhielten. Der Gesamteffekt der Meta-Analyse war statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor.

Da dieser Endpunkt aufgrund der defizitären Operationalisierung als potenziell hoch verzerrt bewertet wurde (siehe Tabelle 7 und [7] zur näheren Begründung), ergibt sich lediglich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt neurologische UEs.

2.4.4 Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu analysieren, wurden die jeweiligen Subgruppen auf potenzielle Effektmodifikationen mittels der Q-Statistik für zufällige Effekte untersucht. Dies wurde für die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale Alter (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre) und Geschlecht durchgeführt. Die Grenzwerte für das Alter wurden in den Studien vorab definiert. Entsprechende Analysen wurden seitens des pU für die von ihm als relevant eingestuft Endpunkte in der Zielpopulation durchgeführt. Die Ausnahme bildet hierbei der Endpunkt Gesamt mortalität für den keine Subgruppenresultate vorlagen.

Im Folgenden werden nur Ergebnisse für Subgruppen und Endpunkte präsentiert, bei denen Interaktionen zwischen Behandlungseffekt und Subgruppe nachweisbar waren. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf Interaktion.

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht ergab einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte bei Männern und Frauen für das virologische Ansprechen. Für den Endpunkt neurologische Ereignisse zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die Resultate und Schlussfolgerungen zu den Subgruppen und Endpunkten werden im Folgenden dargestellt.

Geschlecht und Viruslast (virologisches Ansprechen)

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse zum virologischen Ansprechen in den Subgruppen Männer / Frauen für den Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO.

Tabelle 12: Subgruppenergebnisse für das virologische Ansprechen nach Geschlecht, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Studie Subgruppe	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI] ^b p-Wert ^d
Viruslast (virologisches Ansprechen)					
C204					
Männer	8	7 (87,5) ^c	13	11 (84,6) ^c	0,81 [0,09; 7,58]
Frauen	2	0 (0) ^c	2	2 (100) ^c	5,00 [0,38; 66,01]
C209					
Männer	132	122 (92,4) ^c	127	107 (84,3) ^c	0,48 [0,23; 0,99]
Frauen	49	40 (81,6) ^c	36	29 (80,6) ^c	0,94 [0,39; 2,30]
C215					
Männer	82	74 (90,2) ^c	67	57 (85,1) ^c	0,65 [0,27; 1,56]
Frauen	25	22 (88,0) ^c	26	24 (92,3) ^c	1,56 [0,28; 8,56]
Meta-Analyse					
Männer					0,56 [0,33; 0,95]
Frauen					1,20 [0,57; 2,55]
Interaktionstest					
p = 0,104					
a: Anzahl Patienten in der Auswertung.					
b: Eigene Berechnungen. Das relative Risiko und die Konfidenzintervalle wurden auf Basis der Nonresponder berechnet.					
c: Prozente: Berechnung des Instituts.					
d: Eigene Berechnungen (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten.					
EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RIL: Rilpivirin, RR: relatives Risiko, vs.: versus					

Abbildung 4 zeigt die entsprechende Subgruppenanalyse. Die relativen Risiken wurden jeweils für die Nonresponder berechnet.

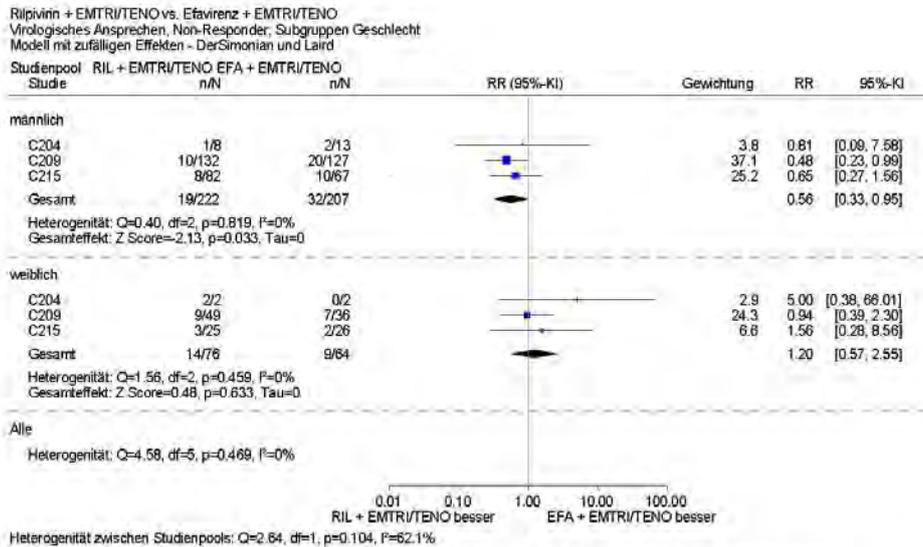


Abbildung 4: Meta-Analyse, Subgruppen nach Geschlecht, Viruslast (virologisches Ansprechen – Nonresponder), Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO, Interaktionstest $p = 0,104$

Für das virologische Ansprechen zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,104$) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Bei den Männern erreichte ein größerer Anteil von Patienten, die mit Ralpivirin + EMTRI/TENO behandelt wurden ein virologisches Ansprechen im Vergleich zu denen, die Efavirenz + EMTRI/TENO erhielten. Das Ergebnis der Meta-Analyse war für die Subgruppe der Männer statistisch signifikant ($p = 0,033$) und es lag keine Heterogenität vor.

Bei Frauen unterschieden sich die Anteile von Patientinnen mit virologischem Ansprechen zwischen Ralpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war für die Subgruppe der Frauen nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität vor.

Gesamtaussagen zum Zusatznutzen werden aufgrund dieser Ergebnisse getrennt für Männer und Frauen getroffen. Jedoch ist in diesem Fall zu beachten, dass aufgrund des Vorliegens eines Hinweises auf Effektmodifikation, unterschiedliche Behandlungseffekte für Männer und Frauen nicht eindeutig *belegt* sind. Der statistisch signifikante Effekt für Männer, der sich hinsichtlich der statistischen Signifikanz von demjenigen der Gesamtpopulation unterscheidet

(siehe Tabelle 9), ist deshalb mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Dieser Unsicherheit würde regelhaft mit der Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Männer (von Beleg auf Hinweis) Rechnung getragen. Auf Basis der in der Nutzenbewertung zum Monopräparat Rilpivirin präsentierten Daten, die unterschiedliche Behandlungseffekte für Männer und Frauen eindeutig belegten [7], wird diese Unsicherheit jedoch als sehr gering eingeschätzt, sodass in diesem Fall auf eine Herabstufung verzichtet wird. Dieses Vorgehen ist maßgeblich durch die vergleichbaren Größen der relativen Risiken für die jeweiligen Subgruppen in beiden Nutzenbewertungen begründet (Monopräparat: Männer = 0,50; Frauen = 1,06; Fixkombination: Männer = 0,56; Frauen = 1,20).

Zusammenfassend ergibt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen). Für Frauen ist ein Zusatznutzen hingegen nicht belegt.

Auf Endpunktebene bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die Viruslast (virologisches Ansprechen) als Surrogat nicht klar validiert ist und lediglich als Surrogat mit ausreichender Validität bewertet wurde (zur weiteren Diskussion siehe [7]). Dieser erhöhten Unsicherheit wird nachfolgend durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens („nicht quantifizierbar“) Rechnung getragen.

Alter und neurologische unerwünschte Ereignisse

Abbildung 5 zeigt die Meta-Analyse der 3 relevanten Studien zum Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt neurologische UEs aufgeteilt nach Alterskategorien (< / \geq 55 Jahre).

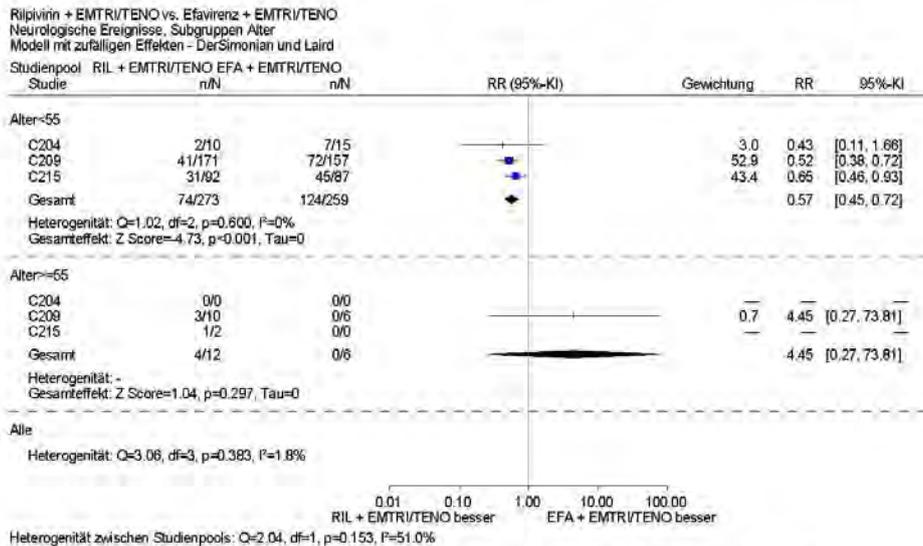


Abbildung 5: Meta-Analyse, Subgruppen nach Alter (< / ≥ 55 Jahre), neurologische unerwünschte Ereignisse, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO, Interaktionstest $p = 0,153$

Für den Endpunkt neurologische UEs zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,153$) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patienten < 55 Jahre kam es unter der Behandlung mit Rilpivirin + EMTRI/TENO zu statistisch signifikant weniger neurologischen Ereignissen als unter der Behandlung mit Efavirenz + EMTRI/TENO. Dieser Effekt zeigte sich nicht in der Gruppe der Patienten ≥ 55 Jahre.

Da die angezeigte Interaktion allerdings ggf. alleine auf den stark unterschiedlichen Fallzahlen (532 Patienten < 55 Jahre, 18 Patienten ≥ 55 Jahre) beruht, sodass das Konfidenzintervall für Patienten ≥ 55 das der Patienten < 55 vollständig überdeckt, kann aus diesen Daten kein verlässliches Ergebnis abgeleitet werden.

Dieser Hinweis auf Effektmodifikation führt nicht zu getrennten Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für Patienten < 55 / ≥ 55 Jahre.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für **Männer** einen Beleg für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen). Die Viruslast stellt ein ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dar, welcher als schwere / schwerwiegende Symptomatik eingestuft wurde.

Darüber hinaus ergab sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden bezüglich neurologischer unerwünschter Ereignisse (Gesamteffekt **für Männer und Frauen** gemeinsam).

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität			
Gesamtmortalität		Entfällt ^c	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
AIDS-definierende Erkrankungen / Tod berücksichtigt über das Surrogat Viruslast (virologisches Ansprechen) ^d	Männer^e	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
	Frauen^e	Ergebnis nicht statistisch signifikant.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2	körperliche Gesundheit	Ergebnis nicht statistisch signifikant SMD 0,86 [-0,68; 2,41] p = 0,273	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
	psychische Gesundheit	Ergebnis nicht statistisch signifikant. SMD 0,63 [-1,34; 2,60] p = 0,530	
Nebenwirkungen			
UEs (Gesamtrate)		RR 1,02 [0,96; 1,08] 89,9 % vs. 88,2 % p = 0,524	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
SUEs (Gesamtrate)		RR 0,69 [0,38; 1,24] 6,0 % vs. 9,2 % p = 0,212	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs (Gesamtrate)		Zusammenfassende Auswertung der Patienten mit Abbruch aufgrund von UEs konnte wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien nicht vorgenommen werden. Ein größerer oder geringerer Schaden ist nicht ableitbar.	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Hautereignisse		RR 0,67 [0,45; 0,98] 12,4 % vs. 19,6 % p = 0,039	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ ≥ 0,9 Größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO (Fortsetzung)

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Neurologische UEs	RR 0,58 [0,46; 0,72] 27,5 % vs. 47,6 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _{0,8} < 0,8 Geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Psychiatrische UEs	RR 0,79 [0,60; 1,04] 23,8 % vs. 30,3 % p = 0,087	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_{0,8}) des beobachteten Effektes (siehe [10]).
c: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis.
d: Das virologische Ansprechen wurde als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod) als ausreichend valide eingeschätzt, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden (zur detaillierten Begründung siehe [7]).
e: Aufspaltung der Population aufgrund eines Hinweises auf Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.
f: Da obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unterhalb der Schwelle von 0,9 liegt.
EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall, KI_{0,8}: obere Grenze Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellt, aufgeteilt nach den relevanten Subgruppen.

Die Aussagen zum Zusatznutzen beschränken sich auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Tabelle 14: Männer: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen berücksichtigt über die Viruslast [virologisches Ansprechen])	-
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: neurologische unerwünschte Ereignisse)	-

In der Gesamtschau verbleiben für die Gruppe der Männer 2 positive Ergebnisse unterschiedlicher Ergebnissicherheit (ein Beleg und ein Hinweis) zugunsten von Ralpivirin + EMTRI/TENO. Für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ist das Ausmaß „nicht quantifizierbar“, für den Endpunkt neurologische unerwünschte Ereignisse ist das Ausmaß „beträchtlich“.

In der Gesamtschau ist die Abwägung eines beträchtlichen und eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens schwierig, da unklar bleibt, in welche Größenordnung sich der nicht quantifizierbare Zusatznutzen einordnen lässt. In diesem Fall war es jedoch möglich, den Beleg für einen Zusatznutzen im Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ aufgrund der ausreichenden Validität des Surrogats als stützend für die Ergebnissicherheit der ohnehin positiven Gesamtaussage heranzuziehen.

Zusammenfassend ergibt sich für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Männer** mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml ein Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO.

Tabelle 15: Frauen: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: neurologische unerwünschte Ereignisse)	-

In der Gesamtschau verbleibt für die Gruppe der Frauen ein positives Ergebnis zugunsten von Ralpivirin + EMTRI/TENO mit dem Ausmaß „beträchtlich“ und der Wahrscheinlichkeit Hinweis (neurologische unerwünschte Ereignisse). Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich.

Zusammenfassend ergibt sich für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Frauen** mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

In der nachfolgenden Tabelle 16 wird das Ergebnis der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 16: Zusammenfassung – Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Männer mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovir	Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich) von Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir
2	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Frauen mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovir	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich) von Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir
HIV: humanes Immundefizienzvirus			

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

C204

Tibotec. A phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects: primary 48-week analysis; study TMC278-C204; clinical research report [unveröffentlicht]. 2007.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-C204: TMC278 in treatment naive HIV-1 infected subjects [online]. In: Clinicaltrials.gov. 31.05.2012 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00110305>.

C209

Cohen C, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J. Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and THRIVE, two double-blind, randomised, phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients [Präsentationsfolien]. XVIII International AIDS Conference; 18.-23.07.2010; Wien, Österreich.

Cohen C, Moline JM, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Rhame F, Stellbrink HJ et al. Pooled week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults [online]. In: 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 17.-20.07.2011; Rom, Italien. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: <http://www.crine.org/templates/cr/pdfs/Poster-Rome-week-96-Final.pdf>.

Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P. Effect of gender and race analyses on week 48 efficacy and safety findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in ECHO and THRIVE [Poster]. 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 21.-24.10.2010; Vancouver, Kanada.

Mills A, Antinori A, Clotet B, Fisher M, Fourie J, Herrera G. Neurologic and psychiatric safety profile of TMC278 compared with efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: pooled analysis from the randomized, double blind, phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [online]. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 27.02.-02.03.2011; Boston, USA. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://www.hivandhepatitis.com/2011_conference/croi2011/posters/mills.pdf.

Mills A, Vanveggel S, Boven K, Guyer B, Chuck SK. Significantly lower incidence of lipid abnormalities and neuropsychiatric adverse events (AEs) with rilpivirine (RPV) compared to efavirenz (EFV) in treatment-naïve HIV-1-infected adult patients: emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) subset from pooled analysis of the phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [Poster]. 13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV; 14.-16.07.2011; Rom, Italien.

Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9787): 238-246.

Nelson M, Gazzard B, Walmsley S, Ruane P, Jayaweera D, Vanveggel S et al. Pooled week 48 safety and efficacy results from ECHO and THRIVE phase III trials comparing rilpivirine vs. efavirenz in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving FTC/TDF [Poster]. 17th Annual Conference of the British HIV Association; 06.-08.04.2011; Bournemouth, Großbritannien.

Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, Eron J, Cloted B, Vanveggel S. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients failing rilpivirine (RPV, TMC278) in the phase III studies ECHO and THRIVE: 48 week analysis [online]. In: 20th International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies; 07.-11.06.2011; Los Cabos, Mexiko. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://hivdb.stanford.edu/pages/pdf/RPV_IHDRW_2011_Poster_9.pdf.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects: study TMC278-TiDP6-C209; week 48 analysis report [unveröffentlicht] 2010.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-TiDP6-C209: a clinical trial in treatment naïve HIV-1 patients comparing TMC278 to efavirenz in combination with tenofovir + emtricitabine [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 13.06.2012 [Zugriff: 20.06.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00540449>.

C215

Cohen C, Molina JM, Cahn P, Cloted B, Fourie J. Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and THRIVE, two double-blind, randomised, phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients [Präsentationsfolien]. XVIII International AIDS Conference; 18.-23.07.2010; Wien, Österreich.

Cohen C, Moline JM, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Rhame F, Stellbrink HJ et al. Pooled week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults [online]. In: 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 17.-20.07.2011; Rom, Italien. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: <http://www.criine.org/templates/cr/pdfs/Poster-Rome-week-96-Final.pdf>.

Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378(9787): 229-237.

Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P. Effect of gender and race analyses on week 48 efficacy and safety findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in ECHO and THRIVE [Poster]. 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 21.-24.10.2010; Vancouver, Kanada.

Mills A, Antinori A, Clotet B, Fisher M, Fourie J, Herrera G. Neurologic and psychiatric safety profile of TMC278 compared with efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: pooled analysis from the randomized, double blind, phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [online]. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 27.02.-02.03.2011; Boston, USA. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://www.hivandhepatitis.com/2011_conference/croi2011/posters/mills.pdf.

Mills A, Vanveggel S, Boven K, Guyer B, Chuck SK. Significantly lower incidence of lipid abnormalities and neuropsychiatric adverse events (AEs) with rilpivirine (RPV) compared to efavirenz (EFV) in treatment-naïve HIV-1-infected adult patients: emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) subset from pooled analysis of the phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [Poster]. 13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV; 14.-16.07.2011; Rom, Italien.

Nelson M, Gazzard B, Walmsley S, Ruane P, Jayaweera D, Vanveggel S et al. Pooled week 48 safety and efficacy results from ECHO and THRIVE phase III trials comparing rilpivirine vs. efavirenz in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving FTC/TDF [Poster]. 17th Annual Conference of the British HIV Association; 06.-08.04.2011; Bournemouth, Großbritannien.

Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, Eron J, Clotet B, Vanveggel S. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients failing rilpivirine (RPV, TMC278) in the phase III studies ECHO and THRIVE: 48 week analysis [online]. In: 20th International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies; 07.-11.06.2011; Los Cabos, Mexiko. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://hivdb.stanford.edu/pages/pdf/RPV_IHDRW_2011_Poster_9.pdf.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects: study TMC278-TiDP6-215; week 48 analysis report [unveröffentlicht]. 2010.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-TiDP6-C215: a clinical trial in treatment naïve HIV-subjects patients comparing TMC278 to efavirenz in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors [online]. In: Clinicaltrials.gov. 14.05.2012 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00543725>.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-02 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 22.06.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 125). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
2. Gilead Sciences. Stellungnahme zu Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil [online]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/28>.
3. Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir Ther* 1998; 3(3): 139-145.
4. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335(15): 1091-1098.
5. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177(1): 40-47.
6. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS* 1999; 13(7): 797-804.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 22.06.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
8. Gilead. Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2011 [Zugriff: 18.01.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Chan IS, Zhang Z. Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics* 1999; 55(4): 1202-1209.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.