



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Vom 5. Dezember 2013

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Beschluss	15
6.	Anhang	22
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B.	Bewertungsverfahren	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2	Nutzenbewertung	28
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	28
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
2.2.4	Therapiekosten	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	37

5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	37
5.2	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH.....	194
5.3	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-infizierter (DAGNA) e.V.	197
5.4	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	204
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	210
5.6	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	215
5.7	Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.	226
5.8	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	238
5.9	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	245
D.	Anlagen.....	257
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	257
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	287

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 fixen Wirkstoffkombination Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil EVG/COBI/FTC/TDF ist der 15. Juni 2013. 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 14. Juni 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. September 2013 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.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatz-

nutzens 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 (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF 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 der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®) gemäß Fachinformation:

Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV 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.

Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das Kriterium Nr. 5 bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- I. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die fixe Kombination EVG/COBI/FTC/TDF zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, ist für:
- a. nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten:
Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir-disoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
 - b. vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe des Kombinationsarzneimittels EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind:
eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

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

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Proteaseinhibitoren (PI):
Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir ("Boosterung"), Saquinavir, Tipranavir
- Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):
Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir-disoproxil, Zidovudin
- Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):
Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin
- Integraseinhibitoren:
Raltegravir, Elvitegravir
- Andere antivirale Mittel:
Enfuvirtid (Fusionshemmer), Maraviroc (CCR5-Antagonist)
- Andere Mittel:
Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV Infektion“ G-BA-Beschlüsse gemäß § 35a SGBV vom 05. Juli 2012 für nicht antiretroviral vorbehandelte Patienten für den Wirkstoff Rilpivirin und die Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

a. nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten:

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei Nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI) (Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem Nicht-Nukleosidalen Inhibitor der Reversen Transkriptase (NNRTI) (Efavirenz) eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen.

b. vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe der Kombination EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind:

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(en) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF wie folgt bewertet:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

Für nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Ausmaß des Zusatznutzens

In die Bewertung wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104) mit einer randomisierten Behandlungsdauer von 96 Wochen bzw. 60 Wochen. Bei der Studie GS-US-236-0102 handelt es sich um eine Phase-III-Studie mit 707 randomisierten Patienten. In die Nutzenbewertung gingen die Ergebnisse der Interimsanalyse nach 48 bzw. 96 Wochen ein, da die Studie von 96 auf 192 Wochen ausgedehnt wurde (Amendement 2 zum Studienprotokoll am 19.01.2012) und dem zufolge zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Bei der Studie GS-US-236-0104 handelt es sich um eine doppelblinde Zulassungsstudie der Phase-II mit 71 randomisierten Patienten und einer Studiendauer von 96 Wochen, wobei nur die ersten 60 Behandlungswochen doppelblind unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden und in die Bewertung einfließen. In beiden Studien wurde das Kombinationsarzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil EFV/FTC/TDF, verglichen.

Mortalität

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

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu inzidenten AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen und der CD4-Zellzahl vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“.

AIDS-definierende Ereignisse

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.

Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierenden Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant.

Gemäß der CDC Definition¹ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.²

Unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF erlitten zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF (8 Patienten vs. 1 Patient).

Aus den vorgelegten Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob Ereignisse von Patienten, die bereits zu Studienbeginn die Diagnose AIDS aufwiesen, im Studienverlauf erneut gezählt wurden. Davon betroffen waren 28 (8,0 %; EVG/COBI/FTC/TDF) bzw. 24 (6,8 %; EFV/FTC/TDF) Patienten. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Patienten zeigen allerdings, dass der Gruppenunterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF sogar geringfügig größer wird und damit durch den Einbezug dieser Patienten in die Analyse der Effekt eher unterschätzt wird.

¹ CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(no. RR-17).

² Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinführung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zum Zeitpunkt des Auftretens der AIDS-definierenden Ereignisse eingereicht. Von den insgesamt neun aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-C) traten drei Ereignisse innerhalb von 16 Tagen nach Therapiebeginn auf, 2 Ereignisse unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF und 1 Ereignis für EFV/FTC/TDF und könnten im o.g. Sinne als IRIS-Fälle gewertet werden.

Weiterhin trat bei 1 Patienten unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF ein Abfall der CD4-Zellzahl auf $< 200/\mu\text{L}$ auf und wurde als AIDS-definierendes Ereignis gewertet.

Die als AIDS-definierendes Ereignis gewertete Kryptosporidien-Infektion war laut Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht als chronische Infektion zu werten und würde daher nicht den CDC-Kriterien entsprechen. Ob es sich bei der dokumentierten Kryptosporidien-Infektion um eine nicht-chronische oder chronische Infektion handelte, kann aus den vorgelegten Unterlagen nicht entnommen werden. Es bleibt dahingestellt, ob dieses Ereignis als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist.

Der statistisch signifikante Unterschied für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bleibt allerdings auch nach Herausnahme der genannten Fälle bestehen (4 Patienten in der Gruppe EVG/COBI/FTC/TDF vs. kein Patient in der Gruppe EFV/FTC/TDF).

Die Anzahl der insgesamt aufgetretenen Ereignisse ist jedoch gering.

Virologisches Ansprechen

Das virologische Ansprechen (Time to loss of viral response TLOVR) wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen.

Für das virologische Ansprechen zeigte sich weder nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) noch nach 48 Wochen (GS-US-236-0102/GS-US-236-0104) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

„Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ein validierter Surrogatparameter und ist patientenrelevant.

CD4-Zellzahlen

Der Endpunkt CD4-Zahl hat für Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung und wird daher in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung der HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für die CD4-Zellzahl war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Anstieg der Zellzahl nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) nachweisbar (30 Zellen [1, 60]). Dieser positive Effekt zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigte sich auch im Ergebnis der Metaanalyse nach 60 Wochen. Es bleibt unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt. In beiden Behandlungsarmen lag eine hohe mittlere CD4-Zellzahl sowohl zu Behandlungsbeginn (391 vs. 382) als auch nach 96 Wochen (669 vs. 629) vor. Es ist davon auszugehen, dass zu Behandlungsbeginn bei nicht mehr als 10 % der Patienten die CD4-Zellzahl im Bereich < 200 Zellen/µl lag.³

In Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl wird kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Lebensqualität

In den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben, obgleich diese Daten aus Sicht des G-BA bedeutsam sind. Informationen zu diesem Endpunkt sind insbesondere wichtig, um besser beurteilen zu können, inwiefern sich Vor- oder Nachteile bei weiteren Endpunkten (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrischer Ereignisse oder Hautausschläge) tatsächlich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken.

Nebenwirkungen

SUE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Insgesamt 2 Patienten unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF wurden sowohl in der Kategorie AIDS-definierendes Ereignis als auch in der Kategorie SUE gezählt. Wenn diese Patienten aus der Zahl der SUE herausgerechnet werden, verbleibt dennoch ein signifikantes Ergebnis (54/348 vs. 33/352; RR 1,66 [1,10; 2,49]; p=0,014).

Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Schlaflosigkeit, abnorme Träume) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis.

Erkrankungen des Nervensystems

³ Aufgrund der Daten der GS-US-236-0102 Studie.

Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis.

Hautausschläge

Hautausschläge (z. B. Exantheme) werden sehr häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt Hautausschläge (präspezifizierte Auswahl der bevorzugten Bezeichnungen PT) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis.

Renale Ereignisse

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxil (TDF) kann es zu schweren renalen Nebenwirkungen kommen. Zwar ist TDF sowohl im Interventions- als auch im Komparator-Arm enthalten, da die Nephrotoxizität von TDF in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat möglicherweise verstärkt wird, wird der Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Renale Ereignisse (präspezifizierte PT-Auswahl) traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis nicht. Zwar sind bis zu diesem Zeitpunkt ebenfalls bereits mehr renale Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TDF als unter EFV/FTC/TDF aufgetreten, allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Dies ist ggf. auf die geringe Ereignisrate zurückzuführen.

Gastrointestinaltrakt

Gastrointestinale Nebenwirkungen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen in der Indikation und sind einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen.

Gesamtbewertung

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein größerer oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber

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

b) vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe der Kombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind:

Für vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe der Kombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientengruppe der vorbehandelten Patienten lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) ist daher für diese Population nicht belegt. Die im Rahmen der Zulassung vorgenommene Übertragung der Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten auf bereits antiretroviral vorbehandelte Patienten ist für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht geeignet.

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

Die Anzahl der Patienten basiert auf den Angaben des RKI, aufgrund derer Ende 2012 ca. 78 000 Personen mit HIV-Infektion in Deutschland lebten, davon 64 000 Personen bereits diagnostiziert. Der Anteil, der bereits antiretroviral therapiert wird, beträgt nach dem RKI 50 000⁴; so dass aufgrund der Differenz der Gesamtzahl der diagnostizierten und der bereits antiretroviral therapierten Personen von 14 000 therapienaiven und bereits diagnostizierten HIV-infizierten Personen in Deutschland ausgegangen wird.

Eine Therapie mit Stribild® ist aufgrund der Fachinformation bei einer Kreatinin-Clearance von unter 70 ml/min nicht empfohlen. Angaben zur Kreatinin-Clearance stammen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, sie beruhen auf den Daten einer Kohorte von 35 192 HIV positiven Personen, der Anteil mit einer Kreatinin-Clearance von > 70 ml/min⁵ betrug 93,1 %. Bei 93,8 % der Zielgruppe ist davon auszugehen, dass sie keine Resistenz-assoziierte Mutation gegen EVG/COBI/FTC/TDF aufweisen.^{6,7} Somit resultiert eine Zahl von ca. 10 900 therapienaiven und ca. 38 900 therapieerfahrenen GKV-versicherten Patienten.

⁴ Epidemiologisches Bulletin Nr. 47, Robert Koch-Institut, 26.11.2012.

⁵ Ryom L., Mocroft A., Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W, et al. Predictors of Advanced Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in HIV-Positive Persons in D:A:D. Poster No. 810. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013). 2013.

⁶ Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63(1): 77-85.

⁷ Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fätkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. Intervirology 2012; 55(2): 154-159.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation [Hyperlink Fachinformation EVG/COBI/FTC/TDF](#) sind zu berücksichtigen.

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Das erhöhte Risiko renaler Schädigung durch EVG/COBI/FTC/TDF ist zu beachten.

Die verordnenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR ([Hyperlink EPAR Stribild](#) S. 127) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe (Stand 1. Dezember 2013).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe vorbehandelte Patienten wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Hierfür werden nach der aktuellen deutschen Leitlinie⁸ die folgenden Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen:

Kombinationen von Nukleosid-/Nukleotidanaloga als „Backbone“:

Tenofovir-disoproxil/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin oder Lamivudin/Tenofovir oder Zidovudin und Lamivudin oder Didanosin und Lamivudin oder Didanosin und Emtricitabin

Kombinationspartner:

Nicht nukleosidaler reverse Transkriptase Inhibitor NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin oder Rilpivirin) oder mit Ritonavir „geboosterter“ Protease-Inhibitor (Atazanavir/r oder Darunavir/r oder Lopinavir/r oder Fosamprenavir/r oder Saquinavir/r) oder Integrase Inhibitor Raltegravir.

Falls die patientenindividuellen Voraussetzungen vorliegen (Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay) ist Maraviroc ebenfalls eine Option als Kombinationspartner.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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.

⁸ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentierte Version 2012).

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH hat mit Schreiben vom 11. Dezember 2012, eingegangen am 13. Dezember 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Kombinationsarzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF mit dem Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten“ angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 5. Februar 2013 statt.

Für eine Änderung des Anwendungsgebietes des Kombinationsarzneimittels EVG/COBI/FTC/TDF entsprechend der am 21. März 2013 publizierten positive opinion der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA „zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind“ hat der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH mit Schreiben vom 4. April 2013, eingegangen am 5. April 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das geänderte Anwendungsgebiet angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Mai 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Mai 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Juni 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 Verfo des Kombinationsarzneimittels EVG/COBI/FTC/TDF ist der 15. Juni 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juni 2013 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 Dokuments zum Kombinationsarzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. September 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. September 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Oktober 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Oktober 2013 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.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 19. November 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Oktober 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. Oktober 2013 12. November 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	19. November 2013	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Dezember 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. 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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil

Vom 5. Dezember 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2013 (BAnz AT 06.12.2013 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wie folgt ergänzt:**

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Beschluss vom: 5. Dezember 2013

In Kraft getreten am: 5. Dezember 2013

BAnz. AT 27.12.2013 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil (Stribild®) zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
a) Therapienaive Patienten**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TDF		EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	AD ¹ RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	348	1 (0,3 %)	352	2 (0,6 %)	0,52 [0,05; 5,00] 0,597
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	348	8 (2,3 %)	352	1 (0,3 %)	AD = 2 % 4,88 [1,31; 18,16] 0,018
Virologisches Ansprechen (TLOVR)	348	276 (79,3 %)	352	272 (77,3 %)	1,03 [0,95; 1,11] 0,538
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/ μ l)	348 ²	391 (188,6) ³ 278 (212,4) ⁴	352 ²	383 (170,2) ³ 237 (188,3) ⁴	30 [1; 60] ⁵ 0,046

Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine Daten vorhanden					
Nebenwirkungen					
SUE ⁶	348	56 (16,1 %)	352	33 (9,4 %)	AD = 6,7 % 1,72 [1,15; 2,57] 0,008
Abbruch wegen UE	348	17 (4,9 %)	352	24 (6,8 %)	0,72 [0,39; 1,31] 0,290
UE Schweregrad 3 und 4 ⁷	348	61 (17,5 %)	352	51 (14,5 %)	1,21 [0,86; 1,70] 0,290
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	348	138 (39,7 %)	352	179 (50,9 %)	AD = -11,2 % 0,78 [0,66; 0,92] 0,003
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	348	112 (32,2 %)	352	159 (45,2 %)	AD = -13 % 0,71 [0,59; 0,86] < 0,001
Hautausschläge ⁸	348	74 (21,3 %)	352	108 (30,7 %)	AD = -9,4 % 0,69 [0,54; 0,895] 0,005
Erkrankungen des Gastrointestinal-Trakts (SOC)	348	221 (60,6 %)	352	188 (53,4 %)	1,14 [0,998; 1,29] 0,055
Renale Ereignisse ⁸	348	7 (2,0 %)	352	1 (0,3 %)	AD = 1,7 % 4,60 [1,14; 18,54] 0,032

Ergebnisse aus RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 96)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; COBI = Cobicistat; EFV = Efavirenz; EVG = Elvitegravir; FTC = Emtricitabin; LOCF = Last observation carried forward; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse der MEDRA; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; TDF = Tenofoviridisoproxil; TLOVR = Time to loss of virological response

¹ Absolute Differenz, Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

² Anzahl zu 96 Wochen, Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

³ Werte zu Studienbeginn (MW [SD]).

⁴ Änderung zum Studienende (MW [SD]), LOCF der Intention to treat (ITT)-Population.

⁵ Differenz der least squares means aus einer ANOVA (Varianzanalyse) adjustiert für das Baseline HIV-1-RNA Level ($\leq 100\,000$ und $> 100\,000$ Kopien/ml).

⁶ Anzahl von Patienten mit jeweils ≥ 1 SUE.

⁷ Einteilung aufgrund „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events“.

⁸ Nach im Studienplan präspezifizierter Auswahl der bevorzugten Bezeichnungen (PT).

- b) Therapieerfahrene Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind**

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

a) Therapienaive Patienten

Anzahl: ca. 10 900

b) Therapieerfahrene Patienten

Anzahl: ca. 38 900

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation [Hyperlink Fachinformation EVG/COBI/FTC/TDF](#) sind zu berücksichtigen.

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Das erhöhte Risiko renaler Schädigung durch Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil ist zu beachten.

Die verordnenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR ([Hyperlink EPAR Stribild](#) S. 127) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Therapienaive Patienten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Emtricitabin/ Tenofo- virdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	150 mg 150 mg 245 mg 200 mg	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efavirenz	600	90	365
Emtricitabin/ Tenofo- virdisoproxil	200 245	90	365
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Didanosin	400	60	365
Emtricitabin	200	30	365
Tenofovirdisoproxil	245	90	365
Nevirapin	200	120	730
Maraviroc ¹⁰	300	60	730

⁹ jeweils größte Packung

¹⁰ Dosierung von Maraviroc für Kombination mit NRTI „Backbone“ (2 x tgl. 300 mg).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	5 228,17 €	4 551,33 € [1,85 € ¹² ; 674,99 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Efavirenz	760,17 €	663,51 € [1,85 € ¹² ; 94,81 € ¹³]
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	2 454,85 €	2 092,18 € [1,85 € ¹² ; 360,82 € ¹³]
Abacavir/ Lamivudin	2 302,10 €	1 920,14 € [1,85 € ¹² ; 380,11 € ¹³]
Emtricitabin	302,41 €	258,04 € [1,85 € ¹² ; 42,52 € ¹³]
Tenofoviridisoproxil	1 564,02 €	1 335,42 € [1,85 € ¹² ; 226,75 € ¹³]
Didanosin	528,71 €	502,29 € [1,85 € ¹² ; 24,57 € ¹³]
Nevirapin	283,93 €	255,08 € [1,85 € ¹² ; 27,00 € ¹³]
Maraviroc	1 073,00 €	936,75 € [1,85 € ¹² ; 134,40 € ¹³]

¹¹ jeweils größte Packung

¹² Rabatt nach § 130 SGB V.

¹³ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

a) Therapienaive Patienten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	18 458,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Efavirenz, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	11 175,85 €
Efavirenz, Abacavir/Lamivudin	10 478,14 €

2. Therapieerfahrene Patienten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	18 458,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹⁴	
Nevirapin, Didanosin, Emtricitabin	7 746,82 €
Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	19 882,08 €

¹⁴ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie Angabe werden nicht alle möglichen Varianten berücksichtigt, sondern die Kosten einer kostengünstigen und kostenintensiven Therapie aus einer Kombination eines „Backbones“ und eines Kombinationspartners dargestellt.

II. **Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Dezember 2013 in Kraft.**

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

Berlin, den 5. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 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)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Vom 5. Dezember 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2013 (BAnz AT 06.12.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wie folgt ergänzt:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil (Stribild®) zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TDF		EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF AD ¹ RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
Mortalität					
Gesamt mortalität	348	1 (0,3 %)	352	2 (0,6 %)	0,52 [0,05; 5,00] 0,597
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	348	8 (2,3 %)	352	1 (0,3 %)	AD = 2 % 4,88 [1,31; 18,16] 0,018
Virologisches Anspre- chen (TLOVR)	348	276 (79,3 %)	352	272 (77,3 %)	1,03 [0,95; 1,11] 0,538

¹ Absolute Differenz, Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.



Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TDF		EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	AD ¹ RR [95 %-KI] p-Wert
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/ μ l)	348 ²	391 (188,6) ³ 278 (212,4) ⁴	352 ²	383 (170,2) ³ 237 (188,3) ⁴	30 [1; 60] ⁵ 0,046
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine Daten vorhanden					
Nebenwirkungen					
SUE ⁶	348	56 (16,1 %)	352	33 (9,4 %)	AD = 6,7 % 1,72 [1,15; 2,57] 0,008
Abbruch wegen UE	348	17 (4,9 %)	352	24 (6,8 %)	0,72 [0,39; 1,31] 0,290
UE Schweregrad 3 und 4 ⁷	348	61 (17,5 %)	352	51 (14,5 %)	1,21 [0,86; 1,70] 0,290
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	348	138 (39,7 %)	352	179 (50,9 %)	AD = -11,2 % 0,78 [0,66; 0,92] 0,003
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	348	112 (32,2 %)	352	159 (45,2 %)	AD = -13 % 0,71 [0,59; 0,86] < 0,001
Hautausschläge ⁸	348	74 (21,3 %)	352	108 (30,7 %)	AD = -9,4 % 0,69 [0,54; 0,895] 0,005
Erkrankungen des Gastrointestinal-Trakts (SOC)	348	221 (60,6 %)	352	188 (53,4 %)	1,14 [0,998; 1,29] 0,055
Renale Ereignisse ⁸	348	7 (2,0 %)	352	1 (0,3 %)	AD = 1,7 % 4,60 [1,14; 18,54] 0,032

Ergebnisse aus RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 96)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; COBI = Cobicistat; EFV = Efavirenz; EVG = Elvitegravir; FTC = Emtricitabin; LOCF = Last observation carried forward; RR = Relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse der MEDRA; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; TDF = Tenofoviridisoproxil; TLOVR = Time to loss of virological response

- b) Therapieerfahrene Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Therapienaive Patienten

Anzahl: ca. 10 900

² Anzahl zu 96 Wochen, Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

³ Werte zu Studienbeginn (MW [SD]).

⁴ Änderung zum Studienende (MW [SD]), LOCF der Intention to treat (ITT)-Population.

⁵ Differenz der least squares means aus einer ANOVA (Varianzanalyse) adjustiert für das Baseline HIV-1-RNA Level ($\leq 100\ 000$ und $> 100\ 000$ Kopien/ml).

⁶ Anzahl von Patienten mit jeweils ≥ 1 SUE.

⁷ Einteilung aufgrund „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events“.

⁸ Nach im Studienplan präspezifizierter Auswahl der bevorzugten Bezeichnungen (PT).



b) Therapieerfahrene Patienten

Anzahl: ca. 38 900

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation [Hyperlink Fachinformation EVG/COBI/FTC/TDF](#) sind zu berücksichtigen.

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. Das erhöhte Risiko renaler Schädigung durch Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil ist zu beachten.

Die verordnenden Ärzte haben die entsprechend des EPAR ([Hyperlink EPAR Stribild S. 127](#)) geforderten und vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung zu stellenden Informationen zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

a) Therapienaive Patienten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/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
Abacavir/Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	150 mg 150 mg 245 mg 200 mg	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efavirenz	600	90	365
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	200 245	90	365
Abacavir/Lamivudin	600 300	90	365
Didanosin	400	60	365
Emtricitabin	200	30	365
Tenofoviridisoproxil	245	90	365

⁹ jeweils größte Packung



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Nevirapin	200	120	730
Maraviroc ¹⁰	300	60	730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	5 228,17 €	4 551,33 € [1,85 € ¹² ; 674,99 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Efavirenz	760,17 €	663,51 € [1,85 € ¹² ; 94,81 € ¹³]
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	2 454,85 €	2 092,18 € [1,85 € ¹² ; 360,82 € ¹³]
Abacavir/Lamivudin	2 302,10 €	1 920,14 € [1,85 € ¹² ; 380,11 € ¹³]
Emtricitabin	302,41 €	258,04 € [1,85 € ¹² ; 42,52 € ¹³]
Tenofoviridisoproxil	1 564,02 €	1 335,42 € [1,85 € ¹² ; 226,75 € ¹³]
Didanosin	528,71 €	502,29 € [1,85 € ¹² ; 24,57 € ¹³]
Nevirapin	283,93 €	255,08 € [1,85 € ¹² ; 27,00 € ¹³]
Maraviroc	1 073,00 €	936,75 € [1,85 € ¹² ; 134,40 € ¹³]

Stand Lauer-Tabax: 1. Dezember 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

a) Therapie-naive Patienten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	18 458,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Efavirenz, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	11 175,85 €
Efavirenz, Abacavir/Lamivudin	10 478,14 €

b) Therapie-erfahrene Patienten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	18 458,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹⁴	
Nevirapin, Didanosin, Emtricitabin	7 746,82 €
Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	19 882,08 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Dezember 2013 in Kraft.

¹⁰ Dosierung von Maraviroc für Kombination mit NRTI „Backbone“ (2 x tgl. 300 mg).

¹¹ jeweils größte Packung

¹² Rabatt nach § 130 SGB V.

¹³ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁴ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie-Angabe werden nicht alle möglichen Varianten berücksichtigt, sondern die Kosten einer kostengünstigen und kostenintensiven Therapie aus einer Kombination eines „Backbones“ und eines Kombinationspartners dargestellt.



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

Berlin, den 5. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juni 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. September 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

oder

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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 Ärztesgesellschaften 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

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil
- **Handelsname:** Stribild
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.09.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.10.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-06-15-D-068)

- [Modul 1 \(541,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-333/2013-06-14_Modul1_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf)
- [Modul 2 \(415,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-334/2013-06-14_Modul2_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf)
- [Modul 3a \(1,5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-335/2013-06-14_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf)
- [Modul 3b \(1,6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-336/2013-06-14_Modul3B_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf)
- [Modul 4a \(4,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-337/2013-06-14_Modul4A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf)
- [Modul 4b \(5,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-338/2013-06-14_Modul4B_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (653,2 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-72/Elvitegravir%20Cobicistat%20Emtricitabin%20Tenofoviridisoproxil_2013-B-017_%C3%9Cbersicht%20zVT.pdf)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/72/>

16.09.2013

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Elvitegravir Emtricitabin Tenofoviridisoproxil (Stribild®)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die fixe Kombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind, ist für:

- nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten:

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

- vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe der Kombination:
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind:

eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Stand der Information: Mai 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (Kapitel 5 § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.09.2013 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (740,7 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-339/2013-06-15-D-068_Elvitegravir_IQWiG_Nutzenbewertung.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.10.2013
- Mündliche Anhörung: 21.10.2013 oder 22.10.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto: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 - Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil - 2013-06-15-D-068*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (155,0 kB, Word)

(<http://www.g-ba.de/downloads/117-98-2999/Anlage%20III.doc>)

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den

maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.10.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil - 2013-06-15-D-068*) 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 21.10.2013 oder 22.10.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 14.10.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto: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 Dezember 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 22.10.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil

Stand: 15.10.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	07.10.2013
ViiV Healthcare GmbH	01.10.2013
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.	02.10.2013
Janssen-Cilag GmbH	04.10.2013
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.10.2013
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V	07.10.2013
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	07.10.2013
MSD SHARP & DOHME GMBH	07.10.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	07.10.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Gilead Sciences GmbH	Fr. Dransfeld
Gilead Sciences GmbH	Hr. Kandlbinder
Gilead Sciences GmbH	Hr. Nowotsch
Gilead Sciences GmbH	Hr. Dr. Schuster
ViiV Healthcare GmbH	Hr. Dr. Walli
ViiV Healthcare GmbH	Fr. Thoma
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.	Hr. Dr. Schewe
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Sandtmann
Janssen-Cilag GmbH	Fr. Ranneberg
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Nouvertné
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V	Fr. Lietz
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V	Hr. Burgardt
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	Hr. Prof. Dr. Behrens
MSD SHARP & DOHME GMBH	Fr. Dr. Wendel-Busch
MSD SHARP & DOHME GMBH	Fr. Dr. Becker
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	<i>07. Oktober 2013</i>
Stellungnahme zu	<i>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stri-bild®)</i>
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im vorliegenden Verfahren wird das Produkt Stribild®, ein Single-Tablet-Regimen (STR) aus Elvitegravir (EVG, Integrase-Inhibitor [INI]), Cobicistat (COBI [Booster]), Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (FTC+TDF, nukleos(t)idale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) bewertet. Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde die Zulassungspopulation nach ihrem Behandlungsstatus (nicht-vorbehandelt, resp. vorbehandelt) in zwei Patientenpopulationen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien unterteilt. Für die Patientenpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Schluss, dass EVG/COBI/FTC/TDF einen geringeren Nutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (berücksichtigt wurde EFV/FTC/TDF) aufweist, während es einen Zusatznutzen für die Patientenpopulation der vorbehandelten Patienten als nicht belegt ansieht. Diese Bewertungen sind nicht nachvollziehbar – dies weder vor dem Hintergrund der Zielsetzung und des entsprechenden rechtlichen Rahmens, den der Gesetzgeber für das AMNOG definiert hat, noch arzneimittelzulassungsrechtlich, methodisch oder inhaltlich. Vielmehr stellt man nach genauer Analyse des IQWiG-Berichts fest, dass wesentliche	Zu den einzelnen Argumenten der Stellungnahme wird jeweils im folgenden zu den vom pU jeweils thematisierten speziellen Aspekten die Position des G-BA dargestellt.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundlagen der Bewertung nicht mit den rechtlichen Vorgaben des Nutzenbewertungsverfahrens übereinstimmen. Überdies missachtet das IQWiG bei der Bewertung vielfach die verbindlichen Vorgaben des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens, und verstößt darüber hinaus gegen die Anforderungen an einen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis sowie die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Die Bindung an die sozialrechtlichen Bewertungsmaßstäbe hat der Gesetzgeber eindeutig definiert: So ist die Bindungswirkung an die arzneimittelrechtliche Beurteilung der Qualität, Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit des Arzneimittels bereits in § 92 Abs. 2 Satz 12 Sozialgesetzbuch V (SGB V) [1] und § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV [2] als allgemeines Prinzip festgeschrieben. Die Bindung an den <u>allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis</u> ergibt sich aus § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V [3]. Die Orientierung an den <u>Maßstäben der evidenzbasierten Medizin</u> – also einem außerrechtlichen Begriff – ist gesicherte Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes [4]. Der Gesetzgeber will demnach keine Methodenfreiheit im Nutzenbewertungsprozess. Vielmehr will der Gesetzgeber durch die AM-NutzenV sicherstellen, dass sowohl dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als auch dem pharmazeutischen Unternehmer eine rechtssichere und tragfähige Grundlage für das Nutzenbewertungsverfahren zur Verfügung stehen, um dadurch auch die notwendige Planungssicherheit für die Unternehmen herzustellen [5]. Ungeachtet der Tatsache, dass die Bewertung des IQWiG keine unmittelbare rechtliche Bindungswirkung entfaltet, ist die Einhaltung des rechtlichen Rahmens bereits bei der Erstellung der IQWiG-Bewertung eine notwendige Anforderung, da die rechtsverbindliche Nutzenbewertung des G-BA auf dem IQWiG-Bericht fußen kann. Vom G-BA nicht	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
korrigierte Verfahrensfehler könnten sich in der G-BA-Entscheidung fortsetzen, und sollten daher bereits vom IQWiG grundsätzlich vermieden werden. Darüber hinaus ist die durch das IQWiG zudem vorgenommene Veröffentlichung einer unverbindlichen, vorläufigen und darüber hinaus noch eindeutig in Zweifel zu ziehenden Bewertung in Form einer warnenden Patienteninformation (so das IQWiG auf der Seite www.gesundheitsinformation.de) schon vor der Prüfung des zugrunde liegenden Bewertungsberichts durch den G-BA in hohem Maße fragwürdig. Sie ist nicht geeignet, eine sachgerechte Patienteninformation zu gewährleisten und kann durch die sich anschließende ungerechtfertigt negative Kommunikation erheblichen qualitativen und finanziellen Schaden verursachen. Das IQWiG hat seine gesetzliche Aufgabe bei Erstellung der vorliegenden Bewertung nicht erfüllt. Zusammengefasst ist das Votum eines geringeren Nutzens vor diesem Hintergrund weder rechtlich noch inhaltlich haltbar. Gilead Sciences fordert den G-BA deshalb auf, die entstandenen Fehler nunmehr im Rahmen des Anhörungsprozesses zu heilen und eine den Vorschriften des SGB V, der AM-NutzenV und der VerfO entsprechende Ableitung eines Zusatznutzens für EVG/COBI/FTC/TDF zu treffen. Zusammengefasst sind folgende Aspekte der Nutzenbewertung sowohl rechtlich als auch inhaltlich nicht haltbar: 1. Inkonsistente Rahmenbedingungen in Bezug auf eingeschlossene Endpunkte/ Untersuchungszeitpunkte a. Entgegen früherer Bewertungen antiretroviraler Substanzen (Eviplera und Edurant) und arzneimittelzulassungsrechtlicher Vorgaben zieht das IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung den nicht präspezifizierten Endpunkt „AIDS-definierende	Position des G-BA zu Aids-definierenden Erkrankungen als Endpunkt in der konkreten Nutzenbewertung Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu inzidenten AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen und der CD4-Zellzahl vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ereignisse“ (CDC-C) als primären Morbiditätsendpunkt heran. Die validierten und vom IQWiG selbst anerkannten Surrogatparameter CD4-Zellzahl und Viruslast hingegen werden ohne nähere Begründung aus der Bewertung ausgeschlossen. - Entsprechend der vorliegenden Evidenz zur Validität der Surrogate empfiehlt auch die European Medicines Agency (EMA) zwar die Erhebung und Dokumentation von Aids-definierenden Ereignissen der CDC Klasse C in klinischen Studien, den klar empfohlenen primären Endpunkt in Studien stellt jedoch die Viruslast <50 Kopien/mL dar. Klinische Endpunkt-Studien sollten entsprechend der EMA-Leitlinien ausschließlich in „speziellen Situationen“ oder Langzeitstudien durchgeführt werden. Aids-definierende Ereignisse wurden somit entsprechend der Empfehlung in den durchgeführten Studien von Gilead Sciences erhoben. Präspezifizierte klinische Endpunkte waren jedoch die validierten, von der EMA empfohlenen Morbiditätssurrogate Viruslast <50 Kopien/mL und CD4-Zellzahl. Die vorrangige Berücksichtigung des Endpunktes „AIDS-definierende Ereignisse“ bei gleichzeitigem Ausschluss der validierten Surrogate widerspricht somit arzneimittelzulassungsrechtlichen und methodischen Kriterien. - Speziell die Aids-definierenden Ereignisse (CDC-C) stellen einen besonders ungeeigneten Parameter dar: Aids-definierende Ereignisse(CDC-C) umfassen eine heterogene Gruppe 26 verschiedener Diagnosen, die einzig dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in Folge der erworbenen Immunschwäche (Acquired Immune Deficiency) gehäuft vorkommen. Eine zusätzliche Problematik bei der Bewertung unter Therapie auftretender Aids-definierender Ereignisse stellt das	kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“. Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierenden Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant. Gemäß der CDC Definition des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/μl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes. Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird. Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunkonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) dar. Ein IRIS ist definiert als eine Verschlechterung eines infektiösen Geschehens in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie durch die Rekonstitution des Immunsystems. Das heißt, dass die Ursache bestimmter Aids-definierender Erkrankungen auch ein IRIS - und damit die an sich erwünschte gute immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie - sein kann. Zur validen Bewertung der Aids-definierenden Ereignisse CDC-C gehört somit immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung der Einzeldiagnosen und der individuellen Patientenanamnese. Die durch das IQWiG auf rein quantitativer Basis vorgenommene Bewertung ist unschlüssig. Und auch wenn dem IQWiG bei methodischen Fragen bei rechtlicher Betrachtung ein Beurteilungsspielraum zukommen mag, deckt dieser sicher keine unschlüssigen Schlussfolgerungen ab. Die alleinige Berücksichtigung des nicht präspezifizierten Endpunktes „AIDS-definierende Ereignisse“ und Nicht-Berücksichtigung der validierten Surrogate widerspricht sowohl arzneimittelzulassungsrechtlichen Kriterien als auch dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin (vgl. § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV [2]); zudem wird dadurch hochrangige Evidenz zum Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF ausgeklammert. - Dieses Vorgehen weicht außerdem von den IQWiG-Bewertungen für Eviplera und Edurant ab, in denen Viruslast und CD4-Zellzahl als ausreichend valide Surrogatparameter auf Endpunktebene berücksichtigt wurden. Damit verlässt das IQWiG auch den in §§ 6 Abs. 3 Satz 1 AM-NutzenV, 35 a	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zum Zeitpunkt des Auftretens der AIDS-definierenden Ereignisse eingereicht. Von den insgesamt neun aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-C) traten drei Ereignisse innerhalb von 16 Tagen nach Therapiebeginn auf, 2 Ereignisse unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF und 1 Ereignis für EFV/FTC/TDF und könnten im o.g. Sinne als IRIS-Fälle gewertet werden. Weiterhin trat bei 1 Patienten unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF ein Abfall der CD4-Zellzahl auf $< 200/\mu\text{L}$ auf und wurde als AIDS-definierendes Ereignis gewertet. Die als AIDS-definierendes Ereignis gewertete Kryptosporidien-Infektion war laut Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht als chronische Infektion zu werten und würde daher nicht den CDC-Kriterien entsprechen. Ob es sich bei der dokumentierten Kryptosporidien-Infektion um eine nicht-chronische oder chronische Infektion handelte, kann aus den vorgelegten Unterlagen nicht entnommen werden. Es bleibt dahingestellt, ob dieses Ereignis als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist. Der statistisch signifikante Unterschied für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bleibt allerdings auch nach Herausnahme der genannten Fälle bestehen (4 Patienten in der Gruppe EVG/COBI/FTC/TDF vs. kein Patient in der Gruppe EFV/FTC/TDF). Die Anzahl der insgesamt aufgetretenen Ereignisse ist jedoch gering.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abs. 6 Satz 2 SGB V [2, 6] postulierten Grundsatz der Wettbewerbsneutralität: Bei gleich gerichteten Therapien sind - auch im Sinne verlässlicher Rahmenbedingungen - einheitliche Bewertungsgrundsätze anzuwenden. b. Diese Kritik gilt gleichermaßen für den berücksichtigten Untersuchungszeitraum. Das IQWiG selbst beschreibt die Meta-Analyse als „statistisches Verfahren, um [...] die Aussagekraft (Ergebnissicherheit) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.“ Dessen ungeachtet setzt das IQWiG den Untersuchungszeitraum für EVG/COBI/FTC/TDF ohne nähere Begründung bei 96 Wochen an (IQWiG-Bericht Nr. 191, S. 46: „...wird jedoch die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten als sinnvoll erachtet...“). Dies obwohl für die 48-Wochen-Daten eine Meta-Analyse aus zwei Studien mit entsprechend höherer Ergebnissicherheit vorliegt, und eine Beobachtungsdauer von 48 Wochen als vollkommen ausreichend anzusehen ist, wie die vorliegenden Nutzenbewertungen zu Eviplera und Edurant zeigen. Hinsichtlich der Aids-definierenden Erkrankungen CDC Klasse C gab es im Übrigen weder in der korrekt gepoolten Analyse der 48-Wochen-Daten noch in den vom IQWiG gepoolten 48/60-Wochen-Daten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Armen. Vor dem Hintergrund der einleitenden Ausführungen zur Verantwortung des IQWiG im Rahmen des Frühbewertungsverfahrens trifft wie den G-BA auch das IQWiG die Pflicht, seine Überlegungen vollständig, konsistent und verständlich darzulegen (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil v. 22. Juni 2012 – L 1 KR 296/09 KL, Rn. 109 ff. [7]). Dies hat das IQWiG für die Berücksichtigung nur der 96-Wochen-Daten nicht getan. Ganz im Gegenteil wird die Bedeutung des Untersuchungszeitraums an an-	Position des G-BA zu den Studien in der konkreten Nutzenbewertung In die Bewertung wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104) mit einer randomisierten Behandlungsdauer von 96 Wochen bzw. 60 Wochen. Bei der Studie GS-US-236-0102 handelt es sich um eine Phase-III-Studie mit 707 randomisierten Patienten. In die Nutzenbewertung gingen die Ergebnisse der Interimsanalyse nach 48 bzw. 96 Wochen ein, da die Studie von 96 auf 192 Wochen ausgedehnt wurde (Amendment 2 zum Studienprotokoll am 19.01.2012) und dem zufolge zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Bei der Studie GS-US-236-0104 handelt es sich um eine doppelblinde Zulassungsstudie der Phase-II mit 71 randomisierten Patienten und einer Studiendauer von 96 Wochen, wobei nur die ersten 60 Behandlungswochen doppelblind unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden und in die Bewertung einfließen. In beiden Studien wurde das Kombinationsarzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil EFV/FTC/TDF, verglichen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
derer Stelle vom IQWiG selbst augenscheinlich als wenig relevant angesehen: So poolt das IQWiG bei der Meta-Analyse zum früheren Untersuchungszeitpunkt die Ergebnisse der Studien nicht methodisch korrekt, d. h. Woche 48 mit Woche 48, sondern Daten zu Woche 48 und Daten zu Woche 60. Die Begründung hierfür lautet: „Die Kombination der leicht unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird dabei nicht als problematisch angesehen“ (IQWiG-Bericht, S. 48). Ebenfalls nicht nachvollziehbar ist die einseitige und inkonsistente Berücksichtigung des Untersuchungszeitpunktes Woche 48/60: Während die Bestätigung eines zu Woche 96 gefunden Effektes durch Woche 48/60 zu einer Heraufstufung der Wahrscheinlichkeit führt, hat eine Nicht-Bestätigung eines zu Woche 96 gefundenen Effekts keinerlei Auswirkung. 2. Undifferenzierte Bewertung unerwünschter Ereignisse a. Neben der Bewertung der Aids-definierenden Ereignisse beruht die Ableitung eines Hinweises auf einen geringeren Nutzen bei nicht-vorbehandelten Patienten primär auf dem gefundenen statistisch signifikanten Unterschied bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) (IQWiG-Bericht Nr. 191, S. 27). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 16,1% der Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF und 9,4% der Patienten unter EFV/FTC/TDF auf; von diesen wurden lediglich 0,9%, resp. 2,0% von den Prüfern als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen besteht nicht. Medizinisch plausibel und bewertungsrelevant kann für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse also kein Schaden abgeleitet werden.	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zunächst ist festzuhalten, dass das IQWiG zwar grundsätzlich korrekt unter dem Aspekt des patientenrelevanten Endpunkts „Nebenwirkungen“ (IQWiG-Bericht Nr. 191, S. 27) prüft, unter diesem jedoch fälschlicherweise nicht die Nebenwirkungen, sondern die unerwünschten Ereignisse bewertet: Ein unerwünschtes Ereignis ist nach § 3 Abs. 6 der GCP-Verordnung [8] „jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“ Nach der Legaldefinition in § 4 Abs. 13 AMG [9] sind Nebenwirkungen „schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel“. Kennzeichnend für die Nebenwirkung ist damit das Bestehen eines Kausalzusammenhangs. Genau dieser fehlt jedoch per definitionem bei den Ereignissen, aus denen hier das IQWiG einen größeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herleitet. Das IQWiG argumentiert: „Da es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, ist davon auszugehen, dass sich keine systematischen Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben und resultierende Therapieeffekte kausal auf die Intervention zurückzuführen sind“ – diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar. Für ein unerwünschtes Ereignis ist per definitionem ausschließlich der zeitliche Zusammenhang entscheidend - die Ableitung eines Kausalzusammenhangs aus der Meldung eines unerwünschten Ereignisses an sich abzuleiten ist also schlichtweg falsch. Vielmehr besteht eine gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durch den Prüfarzt an den Studiensponsor gemäß § 12 Abs. 4	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GCP-Verordnung [8]: „Der Prüfer hat den Sponsor unverzüglich über das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, ausgenommen Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss, zu unterrichten und ihm anschließend einen ausführlichen schriftlichen Bericht zu übermitteln.[...]“ Der Sponsor meldet ausschließlich die sogenannten „SUSARs“ (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions), also die Fälle, bei denen tatsächlich die Vermutung eines Kausalzusammenhangs besteht, binnen 15 Tagen an die Bundesoberbehörde (§ 13 Abs. 2 Satz 1 GCP-Verordnung [8]). Dies zeigt deutlich, dass lediglich die SUSARs für die unmittelbare Risiko-Nutzen-Abwägung relevant sind. Im Rahmen der klinischen Prüfung und auch im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung kommt daher der Frage, ob es sich um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder um ein „SUSAR“ handelt, erhebliche Bedeutung zu. Eine anderslautende Bewertung durch das IQWiG entbehrt hier jeder Grundlage. Der elementare Stellenwert der Prüfarzt-Beurteilung der Kausalität zeigt sich zudem in der Tatsache, dass sich auch die EMA klar auf die Prüfarzt-Beurteilung stützt: So werden in den Fachinformationen jeweils nur die Ereignisse berücksichtigt, die vom Prüfarzt als Medikations-assoziiert beurteilt wurden. Die hinsichtlich des hier gefundenen Unterschiedes treibende SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen findet in der Fachinformation zu EVG/COBI/FTC/TDF im Übrigen noch nicht einmal Erwähnung - die EMA hat diese Ereignisse also augenscheinlich als nicht relevant genug betrachtet, um sie in die Fachinformation aufzunehmen. Selbstredend erfolgt im Hinblick auf die gemeldeten unerwünschten Ereignisse eine kontinuierliche Signaldetek-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tion durch pharmazeutischen Unternehmer (bei Gilead Sciences: 14-tägig) und Zulassungsbehörde gemäß "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX – Signal management" vom 22. Juni 2012 [10, 11]: "The national competent authorities and the Agency shall validate and confirm any signal that has been detected by them in the course of their continuous monitoring of the data in EudraVigilance database." Die Schlussfolgerung eines größeren Schadens von EVG/COBI/FTC/TDF auf Basis einer quantitativen Betrachtung der schweren unerwünschten Ereignisse, ohne dabei eine Kausalität zum zu bewertenden Arzneimittel zu berücksichtigen, ist daher schlichtweg falsch. b. Die vom IQWiG durchgeführte Nutzensaldierung beruht ausschließlich auf der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse und der Kategorisierung schwerwiegend, resp. nicht schwerwiegend. Damit lässt das IQWiG die tatsächlich patientenrelevanten Kriterien im klinischen Versorgungsalltag vollkommen außer Acht: Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine heterogene Gruppe verschiedener Ereignisse handelt. Allein für EVG/COBI/FTC/TDF finden sich 66 unterschiedliche Diagnosen, von denen mit Ausnahme der Cellulitis und der Pneumonie keine einzige bei mehr als 1% der Patienten vorkommt. Berücksichtigt man zudem korrekterweise noch die Ereignisse, die vom jeweiligen Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen beurteilt wurden, verbleibt ein insignifikantes Ergebnis ohne jegliche klinische Relevanz. Hingegen sind die tatsächlich mit einer substantiellen Inzidenz auftretenden und somit mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erwartenden	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unerwünschten Ereignisse im klinischen Versorgungskontext deutlich patientenrelevanter und damit in der Nutzenbewertung auch entsprechend zu würdigen. Zusammengefasst muss eine Nutzensaldierung individualisiert auf Basis der einzusetzenden Substanzen und der vorliegenden (Risiko-)Konstellation des Patienten erfolgen. Allein die Kategorisierung und Bewertung der unerwünschten Ereignisse kann hier nicht ausschlaggebend für die Bewertung des Zusatznutzens sein. 3. Missachtung arzneimittelzulassungsrechtlicher Aspekte der Nutzenableitung a. Die Gesamtbewertung eines geringeren Nutzens von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF für nicht-vorbehandelte Patienten verstößt auch gegen die Feststellungen der Zulassungsbehörde zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von EVG/COBI/FTC/TDF (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV [2]). Wäre die Bewertung des IQWiG richtig, hätte nach den Kriterien des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG [12] die arzneimittelrechtliche Zulassung für EVG/COBI/FTC/TDF nicht erteilt werden dürfen. Diese unterschiedliche Bewertung beruht maßgeblich auf dem undifferenzierten Umgang und der Interpretation des IQWiG im Hinblick auf die Aids-definierenden Erkrankungen und schweren unerwünschten Ereignisse. b. Für vorbehandelte Patienten liegen keine unmittelbaren klinischen Daten vor. Die EMA hat für EVG/COBI/FTC/TDF jedoch sowohl die Zulassung für nicht-vorbehandelte Patienten, als auch die Zulassung für die Patienten erteilt, die keine Resistenzen gegen einen der drei enthaltenen antiretroviralen Substanzen aufweisen. Da diese Zulassung ausschließlich auf Basis von	Position des G-BA zu Zulassung und Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt. Für die Patientengruppe der vorbehandelten Patienten lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) ist daher für diese Population nicht belegt. Die im

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klinischen Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten eingereicht wurde, muss geschlussfolgert werden, dass die EMA die beiden Populationen auf Basis der dargestellten wissenschaftlichen Rationale funktionell gleichgestellt und die Daten entsprechend extrapoliert hat. Wenn die EMA die Daten der nicht-vorbehandelten Patienten als übertragbar auf die vorbehandelten Patienten ansieht, dann ist das IQWiG aufgrund der Vorgreiflichkeit der arzneimittelrechtlichen Bewertung nicht dazu berechtigt, die Übertragbarkeit dieser Daten zu negieren. Das IQWiG hätte sich also mit der Übertragbarkeit der Daten beschäftigen müssen. Dies ist jedoch nicht geschehen. Zudem ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für das IQWiG in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt, weil „eine Einschränkung auf wenige Wirkstoffe nicht sinnvoll ist, da individuelle Kriterien ggf. eine von der Präspezifizierung abweichende Therapie notwendig machen“. Es ist an dieser Stelle festzuhalten, dass eine umfassende und komplette Darstellung einer antiretroviralen individualisierten, zweckmäßigen Vergleichstherapie, so wie vom IQWiG gefordert, generell und speziell im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, nicht umsetzbar ist, da diese mehrere Hundert Regime umfassen könnte. Insofern muss bei fehlender Spezifizierbarkeit einer einzelnen bestimmten Vergleichstherapie eine repräsentative Auswahl herangezogen werden, um dem pharmazeutischen Unternehmer grundsätzlich die Möglichkeit zu geben, einen Daten-basierten Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel generieren zu können. Würde man der Argumentation des IQWiG folgen, dass eine Einschränkung auf repräsentative Regime nicht möglich ist, würde dies bedeuten, dass die Ableitung eines Zusatznutzens für eine „individualisierte Therapie“ und analoge, nicht substanz-	Rahmen der Zulassung vorgenommene Übertragung der Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten auf bereits antiretroviral vorbehandelte Patienten ist für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht geeignet. Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie darzulegen ist.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
spezifizierte Festlegungen, von vornherein generell unmöglich ist. Dies ist mit der gesetzlich festgelegten Zielsetzung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht vereinbar. Der Gesetzgeber hat daher seiner Erwartung Ausdruck gegeben, dass durch den Beteiligten die geeigneten Bedingungen geboten werden, um an faire Verhandlungen und faire Preisen zu gelangen (BT-Drs. 17/10156, S. 84 [13]). Folgt man der IQWiG-Interpretation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der individualisierten Therapie, hatte der pU genau diese geeigneten Bedingungen eben nicht. Diese Nutzenbewertung ist weder vor dem Hintergrund der Zielsetzung und des entsprechenden rechtlichen Rahmens, den der Gesetzgeber für das AMNOG definiert hat, noch arzneimittelzulassungsrechtlich, methodisch oder inhaltlich nachvollziehbar. Das von Gilead Sciences vorgelegte Dossier zu EVG/COBI/FTC/TDF ist sowohl inhaltlich als auch methodisch korrekt und entspricht den rechtlichen Vorgaben. Die Ableitung eines geringen Zusatznutzens (Wahrscheinlichkeit: Beleg) für beide Patientenpopulationen ist auf Basis der vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der klinischen Patientenrelevanz eindeutig belegt und klar nachvollziehbar.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
S. 9, Tabelle 3	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG leitet für EVG/COBI/FTC/TDF einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen für nicht-vorbehandelten Patienten ab; für vorbehandelte Patienten konstatiert das IQWiG, der Zusatznutzen sei nicht belegt. <u>Position Gilead Sciences:</u> In der Gesamtschau ergibt sich insgesamt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser ist sowohl für nicht-vorbehandelte Patienten als auch für vorbehandelte Patienten auf Basis der Extrapolation der Daten zu der nicht-vorbehandelten Population auf die vorbehandelte Population abzuleiten. Der Zusatznutzen lässt sich wie folgt ableiten (zur Detailbewertung siehe Anhang, Tabelle A 5, Tabelle A 6, Tabelle A 7). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Nutzenbewertung, anders als die vom IQWiG beschriebene Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ nahelegt, nicht die Nebenwirkungen, d. h. die Ereignisse mit potentielltem Kausalzusammenhang, sondern ausschließlich die unerwünsch-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten Ereignisse, für die lediglich ein zeitlicher Zusammenhang mit der Medikation hergestellt werden kann,) berücksichtigt. Die eigentlich für die Patienten und damit auch die Bewertung der Substanz relevanten Nebenwirkungen (die per definitionem einen Kausalzusammenhang mit der Medikation aufweisen), wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. <i>Morbidität</i> Einzuschließen sind hier die validierten Surrogat-Parameter CD4-Zellzahl und Viruslast; der in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkt „Aids-definierenden Erkrankungen CDC Klasse C“ ist hier nicht heranzuziehen (siehe dazu Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: Aids-definierende Erkrankungen - S. 24 ff.). Im Vergleich zu EFV/FTC/TDF zeigt sich im Hinblick auf die Morbidität ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen durch EVG/COBI/FTC/TDF auf Basis der Veränderung der CD4-Zellzahl. Da durch eine raschere Dynamik der Entwicklung der CD4-Zellzahl das Immunsystem schneller rekonstituiert und so der für die Entwicklung Aids-definierender Erkrankungen relevante, niedrige CD4-Zellbereich rascher verlassen wird, ist dieser Vorteil von besonderer Patientenrelevanz. <i>Unerwünschte Ereignisse</i> Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse wird die tatsächliche Patientenrelevanz des Schadens hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse als gering eingeschätzt (siehe dazu Stel-	Position des G-BA zur Bewertung der Morbidität Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu inzidenten AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen und der CD4-Zellzahl vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“. Zu Aids definierenden Ereignissen: s.o. Das virologische Ansprechen (Time to loss of viral response TLOVR) wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen. Für das virologische Ansprechen zeigte sich weder nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) noch nach 48 Wochen (GS-US-236-0102/GS-US-236-0104) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist ein validierter Surrogatpa-

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - S. 39 ff.): Zum einen ist dieser hauptsächlich auf die unter EVG/COBI/FTC/TDF ungewöhnlich häufig aufgetretenen schweren Infektionen in Studie GS-US-236-0102 (im folgenden S102) (vor allem Cellulitis, Pneumonie und Appendicitis) zurückzuführen, die medizinisch nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gebracht werden können; entsprechend wurden diese auch vom Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt, und wurden auch nicht von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) in die Fachinformation aufgenommen [14]. Zum anderen wurde auch der allergrößte Teil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse insgesamt von den Prüfern als nicht in Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend beurteilt; ein statistischer Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit möglichem Kausalzusammenhang, d. h. schwerwiegenden Nebenwirkungen zwischen den Therapiearmen besteht nicht. Darüber hinaus bestanden die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie S102 aus 66 verschiedenen Diagnosen, von denen bis auf die erwähnten Ereignisse keines bei >1% der Patienten auftrat (ein ähnliches Bild zeigt im Übrigen die Auswertung der Studie GS-US-236-0103 (im folgenden S103) zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF und ATV/r+FTC/TDF). Medizinisch plausibel kann für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse also kein Schaden abgeleitet werden. Insgesamt bleiben die Belege für einen beträchtlichen Zusatznut-	Parameter und ist patientenrelevant. CD4-Zellzahlen Der Endpunkt CD4-Zahl hat für Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung und wird daher in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung der HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle. Für die CD4-Zellzahl war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Anstieg der Zellzahl nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) nachweisbar (30 Zellen [1, 60]). Dieser positive Effekt zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigte sich auch im Ergebnis der Metaanalyse nach 60 Wochen. Es bleibt unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt. In beiden Behandlungsarmen lag eine hohe mittlere CD4-Zellzahl sowohl zu Behandlungsbeginn (391 vs. 382) als auch nach 96 Wochen (669 vs. 629) vor. Es ist davon auszugehen, dass zu Behandlungsbeginn bei nicht mehr als 10 % der Patienten die CD4-Zellzahl im Bereich < 200 Zellen/µl lag.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zen von EVG/COBI/FTC/TDF sowohl bei Erkrankungen des Nervensystems (darunter Schwindel), psychiatrischer Erkrankungen (darunter abnorme Träume und Schlaflosigkeit) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (darunter Hautausschlag) sowie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei den Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (siehe dazu Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: hohe Patientenrelevanz der Ereignisse und Nutzensaldierung - S. 47 ff.). Des Weiteren bleiben Hinweise für einen geringen Schaden hinsichtlich gastrointestinaler Erkrankungen und renaler Ereignisse. In der Gesamtschau des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznutzens verbleibt im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ein positiver Zusatznutzen für EVG/COBI/FTC/TDF, dessen Ausmaß als gering eingestuft wird. Da hier zwei randomisierte, aktiv-kontrollierte Studien zugrunde liegen, wird dieser Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit eines Belegs eingestuft. Die von Gilead Sciences vorgeschlagene und dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie umfasste zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten und hier untersuchten zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF zwei weitere Regime, d. h. ATV/r+FTC/TDF und RAL+FTC/TDF, die ebenfalls vollumfänglich untersucht und berichtet wurden: In der Gesamtschau des auf Endpunktebene abgeleiteten Zusatznut-	In Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl wird kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zens verbleibt ein geringer Zusatznutzen für EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu ATV/r+FTC/TDF, der auf Basis einer randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises eingestuft wird. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie RAL+FTC/TDF wird für EVG/COBI/FTC/TDF auf Basis der Gleichwertigkeit im indirekten Vergleich und auf Basis der patientenrelevanten Vorteile, die sich durch die Formulierung ergeben, ebenfalls ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Darüber hinaus werden im Jahr 2014 Daten zur Single Tablet Regime (STR)-Formulierung in einer großen Versorgungsforschungsstudie mit patientenrelevanten Endpunkten erhoben. Diese sind – wie bei anderen Verfahren geschehen – im Sinne der Erteilung eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ebenfalls für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Damit ergibt sich insgesamt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für EVG/COBI/FTC/TDF, der sowohl für die nicht-vorbehandelten als auch für die vorbehandelten Patienten auf Basis der Extrapolation von Daten und Nutzen (siehe dazu Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: Extrapolation – S. 68 ff.) abzuleiten ist. Bewertet man die vorgelegten Ergebnisse zu den tatsächlichen Nebenwirkungen im Vergleich zu EFV/FTC/TDF, so ist davon auszugehen, dass hier ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der Daten und der Daten-Extrapolation ebenfalls für beide Populationen abzuleiten ist:	G-BA Position zur Gesamtbewertung des Zusatznutzens In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtwertung kein größerer oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Ab-

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei der Bewertung der patientenrelevanten Nebenwirkungen unter der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ werden fälschlicherweise eben gerade nicht die unerwünschten Ereignisse betrachtet – berücksichtigt man ausschließlich die potentiell mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden Ereignisse, also die tatsächlichen Nebenwirkungen, zeigen sich die Vorteile von EVG/COBI/FTC/TDF noch einmal wesentlich deutlicher, dies im Übrigen bei beiden Effektschätzern fast gleichermaßen (Tabelle A 1 – der Übersichtlichkeit und Systematik halber wurden hier ausschließlich Gesamtraten und SOCs zur Woche 96 dargestellt). Tabelle A 1: GS-US-236-0102: Darstellung und Bewertung der unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden, bezeichnet als Nebenwirkungen (Safety Analysis Set, Inzidenz >1%)	acavir plus Lamivudin) fest. G-BA Position zu Nebenwirkungen Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Insgesamt 2 Patienten unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF wurden sowohl in der Kategorie AIDS-definierendes Ereignis als auch in der Kategorie SUE gezählt. Wenn diese Patienten aus der Zahl der SUE herausgerechnet werden, verbleibt dennoch ein signifikantes Ergebnis (54/348 vs. 33/352; RR 1,66 [1,10; 2,49]; p=0,014).

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																								
	<table><tr><th>Endpunkt Nebenwirkungen</th><th>EVG/COBI /FTC/TDF n=348</th><th>EFV/FTC/ TDF n=352</th><th>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß</th></tr><tr><td>Gesamtrate Nebenwirkungen</td><td>48,0%</td><td>67,9%</td><td>OR [95%-KI]: 0.44 [0.32, 0.59], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.71 [0.62, 0.81], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering</td></tr><tr><td>Schwerwiegende Nebenwirkungen</td><td>0,9%</td><td>2,0%</td><td>OR [95%-KI]: 0.43 [0.11;1.67], p=0,2223 POR [95%-KI]: 0.45 [0.13;1.57], p=0,2095 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.43 [0.11;1.66], p=0,2230 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt</td></tr><tr><td>Nebenwirkungen Grad 3-4</td><td>3,4%</td><td>4,8%</td><td>OR [95%-KI]: 0.70 [0.33, 1.50], p=0.3614 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.71 [0.35, 1.47], p=0.3618 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt</td></tr><tr><td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</td><td>28,4%</td><td>25,6%</td><td>OR [95%-KI]: 1.16 [0.83, 1.62], p= 0.3910 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 1.11 [0.87, 1.42], p= 0.3912 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt</td></tr><tr><td>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</td><td>18,7%</td><td>36,6%</td><td>OR [95%-KI]: 0.40 [0.28, 0.56], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.51 [0.39, 0.66], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich</td></tr></table>	Endpunkt Nebenwirkungen	EVG/COBI /FTC/TDF n=348	EFV/FTC/ TDF n=352	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß	Gesamtrate Nebenwirkungen	48,0%	67,9%	OR [95%-KI]: 0.44 [0.32, 0.59], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.71 [0.62, 0.81], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering	Schwerwiegende Nebenwirkungen	0,9%	2,0%	OR [95%-KI]: 0.43 [0.11;1.67], p=0,2223 POR [95%-KI]: 0.45 [0.13;1.57], p=0,2095 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.43 [0.11;1.66], p=0,2230 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	Nebenwirkungen Grad 3-4	3,4%	4,8%	OR [95%-KI]: 0.70 [0.33, 1.50], p=0.3614 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.71 [0.35, 1.47], p=0.3618 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28,4%	25,6%	OR [95%-KI]: 1.16 [0.83, 1.62], p= 0.3910 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 1.11 [0.87, 1.42], p= 0.3912 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	18,7%	36,6%	OR [95%-KI]: 0.40 [0.28, 0.56], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.51 [0.39, 0.66], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich	Psychiatrische Erkrankungen Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Schlaflosigkeit, abnorme Träume) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Erkrankungen des Nervensystems Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Hautausschläge Hautausschläge (z. B. Exantheme) werden sehr häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs beobachtet. Sie werden daher als patienten-
Endpunkt Nebenwirkungen	EVG/COBI /FTC/TDF n=348	EFV/FTC/ TDF n=352	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß																							
Gesamtrate Nebenwirkungen	48,0%	67,9%	OR [95%-KI]: 0.44 [0.32, 0.59], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.71 [0.62, 0.81], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering																							
Schwerwiegende Nebenwirkungen	0,9%	2,0%	OR [95%-KI]: 0.43 [0.11;1.67], p=0,2223 POR [95%-KI]: 0.45 [0.13;1.57], p=0,2095 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.43 [0.11;1.66], p=0,2230 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt																							
Nebenwirkungen Grad 3-4	3,4%	4,8%	OR [95%-KI]: 0.70 [0.33, 1.50], p=0.3614 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.71 [0.35, 1.47], p=0.3618 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt																							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28,4%	25,6%	OR [95%-KI]: 1.16 [0.83, 1.62], p= 0.3910 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 1.11 [0.87, 1.42], p= 0.3912 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt																							
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	18,7%	36,6%	OR [95%-KI]: 0.40 [0.28, 0.56], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.51 [0.39, 0.66], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich																							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																				
	<table><tr><th>Endpunkt Nebenwirkungen</th><th>EVG/COBI /FTC/TDF n=348</th><th>EFV/FTC/ TDF n=352</th><th>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß</th></tr><tr><td>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</td><td>14,1%</td><td>30,4%</td><td>OR [95%-KI]: 0.38 [0.26, 0.55], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.46 [0.34, 0.63], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich</td></tr><tr><td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)</td><td>4,3%</td><td>17,3%</td><td>OR [95%-KI]: 0.21 [0.12, 0.39], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.25 [0.14, 0.43], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich</td></tr><tr><td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</td><td>6,6%</td><td>12,8%</td><td>OR [95%-KI]: 0.48 [0.29, 0.82], p= 0.0067 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering RR [95%-KI]: 0.52 [0.32, 0.84], p= 0.0071 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering</td></tr><tr><td>Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</td><td>2,9%</td><td>1,1%</td><td>OR [95%-KI]: 2.57 [0.80, 8.29], p= 0.1130 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 2.53 [0.80, 7.99], p= 0.1139 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt</td></tr></table>	Endpunkt Nebenwirkungen	EVG/COBI /FTC/TDF n=348	EFV/FTC/ TDF n=352	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	14,1%	30,4%	OR [95%-KI]: 0.38 [0.26, 0.55], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.46 [0.34, 0.63], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	4,3%	17,3%	OR [95%-KI]: 0.21 [0.12, 0.39], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.25 [0.14, 0.43], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	6,6%	12,8%	OR [95%-KI]: 0.48 [0.29, 0.82], p= 0.0067 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering RR [95%-KI]: 0.52 [0.32, 0.84], p= 0.0071 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering	Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	2,9%	1,1%	OR [95%-KI]: 2.57 [0.80, 8.29], p= 0.1130 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 2.53 [0.80, 7.99], p= 0.1139 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	relevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt Hautausschläge (präspezifizierte Auswahl der bevorzugten Bezeichnungen PT) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Renale Ereignisse Im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxil (TDF) kann es zu schweren renalen Nebenwirkungen kommen. Zwar ist TDF sowohl im Interventions- als auch im Komparator-Arm enthalten, da die Nephrotoxizität von TDF in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat möglicherweise verstärkt wird, wird der Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Renale Ereignisse (präspezifizierte PT-Auswahl) traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis nicht. Zwar sind bis zu diesem Zeitpunkt ebenfalls bereits mehr renale Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TDF als unter EFV/FTC/TDF aufgetreten, allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Dies ist ggf. auf die geringe Ereignisrate zurückzuführen. Gastrointestinaltrakt Gastrointestinale Nebenwirkungen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen in der Indikation und sind einer der häufigsten Gründe
Endpunkt Nebenwirkungen	EVG/COBI /FTC/TDF n=348	EFV/FTC/ TDF n=352	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß																			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	14,1%	30,4%	OR [95%-KI]: 0.38 [0.26, 0.55], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.46 [0.34, 0.63], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich																			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	4,3%	17,3%	OR [95%-KI]: 0.21 [0.12, 0.39], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.25 [0.14, 0.43], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich																			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	6,6%	12,8%	OR [95%-KI]: 0.48 [0.29, 0.82], p= 0.0067 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering RR [95%-KI]: 0.52 [0.32, 0.84], p= 0.0071 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering																			
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	2,9%	1,1%	OR [95%-KI]: 2.57 [0.80, 8.29], p= 0.1130 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 2.53 [0.80, 7.99], p= 0.1139 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt																			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinsichtlich der eigentlich patientenrelevanten, tatsächlichen Nebenwirkungen im Sinne der Definition zeigt sich somit jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Gesamtrate an Nebenwirkungen und den SOC's Psychiatrischen Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, sowie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei den Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen, bzw. größeren Schaden liegt nicht vor. Hinsichtlich der Belegstärke ist auf Basis der Daten zu den unerwünschten Ereignissen zudem davon auszugehen, dass die gepoolten 48-Wochen-Daten das Ergebnis mit höherer Ergebnissicherheit vollumfänglich bestätigen – aus diesem Grund ist die Wahrscheinlichkeit von Hinweis auf Beleg heraufzustufen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Ableitung eines Belegs für einen geringen Zusatznutzen auf Basis der im Dossier berichteten Daten, die durch die hier zusätzlich vorgelegten Daten zu patienten- und bewertungsrelevanten Nebenwirkungen weiter unterstützt werden	für einen Therapieabbruch. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen. Position des G-BA zur Bewertung der Auswirkungen von Endpunkten auf die Lebensqualität der Patienten In den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben, obgleich diese Daten aus Sicht des G-BA bedeutsam sind. Informationen zu diesem Endpunkt sind insbesondere wichtig, um besser beurteilen zu können, inwiefern sich Vor- oder Nachteile bei weiteren Endpunkten (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrischer Ereignisse oder Hautausschläge) tatsächlich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Zeilen 14-19 S. 8, Zeilen 12-18 S. 20, Zeilen 23-28 S.	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG schließt den nicht-präspezifizierten Endpunkt Aids-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) ein und leitet aus der quantitativen Betrachtung (8 Patienten vs. 1 Patient) einen Hinweis auf geringeren Nutzen aus den Daten zu Woche 96 ab. Das IQWiG beschreibt, dass das gepoolte Ergebnis nach 48/60 Wochen zwar in die gleiche Effektrichtung zeigte, jedoch nicht statistisch signifikant war. Zu den „ausreichend validen Surrogaten“ Virologisches Ansprechen (TLOVR) und CD4-Zellzahl für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ kommentiert das IQWiG wie folgt: „Da in den vorgelegten Studien auch der eigentlich patientenrelevante Endpunkt (Aids-definierende Ereignisse [CDC Klasse C]) erhoben wurde, wurden die beiden Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt, flossen aber nicht in die abschließende Abwägung zum Zusatznutzen ein.“ Den statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF hinsichtlich der CD4-Zellzahl zu Woche 48/60 und Woche 96 bewertet das IQWiG als „nur gering ausgeprägt“ und leitet insgesamt „keinen klaren Vor- oder Nachteile von EVG/COBI/FTC/TDF aus den Ergebnissen ab“, da die Surrogatendpunkte keine „eindeutigen Ergebnisse zeigen“. Hinsichtlich der Gesamtmortalität hebt das IQWiG hervor, dass die Studien „aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der einge-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
25, Zeilen 7-9 S. 26, Zeilen 3-8, 20-29, 33-35 S. 34, Zeilen 20-21	geschlossenen Patienten nicht dafür ausgelegt waren, Unterschiede zwischen den Therapien im Endpunkt Gesamtmortalität nachweisen zu können.“ Zudem beschreibt das IQWiG noch dezidiert den „akzeptablen“ Einschluss der CD4-Zellzahl: „Darüber hinaus ist gemäß Definition auch eine niedrige CD4-Zellzahl (z. B. <200 Zellen/µl) ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes. Da die CD4-Zellzahl in der Nutzenbewertung jedoch als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft wurde, ist dieser Laborparameter als auszuwertender Bestandteil des Endpunktes akzeptabel.“ <u>Position Gilead Sciences:</u> <i>Surrogatparameter in der Indikation HIV</i> Die klare Korrelation zwischen den Surrogat-Parametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [15, 16]; entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 ausnahmslos unter Verwendung der Surrogate durchgeführt. Klinische Endpunkt-Studien sind vor dem Hintergrund der heute verfügbaren hochwirksamen antiretroviralen Therapien hingegen kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu be-	Gesamtbewertung In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtwertung kein größerer

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 52, Zeilen 31-35 S. 53, Zeilen 21-25 S. 55, Zeilen 34-39 S.	lassen, wenn dies durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Das IQWiG selbst bestätigt die Validität der Surrogatparameter in der vorliegenden Nutzenbewertung wie folgt: „Eine fundierte wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dieser Frage findet sich in einer Arbeit von Michael D. Hughes 2005 [...]. Dort ist die Vorhersagefähigkeit von Effekten bezüglich der CD4-Zellzahl auf Effekte bezüglich des kombinierten Endpunktes „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dargestellt. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation auf Effektebene, sodass auch die CD4-Zellzahl als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft werden kann.“ Entsprechend der vorliegenden Evidenz zur Validität der Surrogate empfiehlt auch die EMA zwar die Erhebung und Dokumentation von klinischen Outcomes wie Aids-definierenden Ereignissen der CDC Klasse C (im folgenden CDC-C) in klinischen Studien – den klar empfohlenen Wirksamkeitsendpunkte in Studien stellt jedoch die Viruslast dar [17]: „The suppression of HIV replication is an established surrogate endpoint for clinical benefit, maintained immune status and durability of the virological response by preventing the selection of resistant variants. [...] the proportion of subjects that achieves and maintains suppression of the plasma viral load to below the limit of quantification (<LLOQ of the HIV-RNA assay used) is the preferred primary efficacy outcome measure.“ Die vorrangige Berücksichtigung eines klinischen Endpunktes, resp. des klinischen Endpunktes „AIDS-	oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) fest.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
59, Zeilen 1-7 S. 61, Tabelle 20	definierende Ereignisse“ widerspricht somit arzneimittelzulassungsrechtlichen Kriterien. Die Studien S102 und GS-US-236-0104 (im folgenden S104) sind in absoluter Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt worden: Die präspezifizierten Wirksamkeitsendpunkte umfassten die validierten Morbiditäts-Surrogate Viruslast und CD4-Zellzahl; Aids-definierende Ereignisse (CDC-C) wurden empfehlungsgemäß erhoben und im klinischen Studienbericht dokumentiert. Beide Studien waren entsprechend des primären Endpunkts (Viruslast <50 Kopien/mL) aufgesetzt und gepowert, und damit nicht geeignet, Unterschiede hinsichtlich der Aids-definierenden Ereignisse CDC-C zu detektieren. Darüber hinaus fehlen den Studien die für valide Resultate notwendigen Baseline- und Endpunkt-Ascertainments für Aids-definierende Ereignisse CDC-C. Während das IQWiG beim Endpunkt Gesamtmortalität – bei dem sich im Übrigen kein Unterschied zeigt – auch deutlich betont, dass die Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür ausgelegt waren, Unterschiede zwischen den Therapien nachweisen zu können, findet sich der für die Aids-definierenden Ereignisse analog gültige Hinweis nicht. Durch die Nichtberücksichtigung der beiden validierten Surrogate in der abschließenden Beurteilung wird daher entgegen den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin nicht die gesamte hochrangige Evidenz berücksichtigt. Vielmehr wird das Erkenntnismaterial, das	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch nach Auffassung des IQWiG grundsätzlich relevant ist, dadurch zu Lasten von EVG/COBI/FTC/TDF selektiert. Die Orientierung an den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin – also einem außerrechtlichen Begriff – ist gesicherte Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes [4]. Die Bindung der sozialrechtlichen Bewertung an die arzneimittelrechtliche Beurteilung der Qualität, Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit des Arzneimittels hat der Gesetzgeber bereits in § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V [1] als allgemeines Prinzip festgeschrieben. Eine Methodenfreiheit für IQWiG/G-BA hat der Gesetzgeber daher nicht gewollt. Vielmehr will der Gesetzgeber durch den Erlass der AM-NutzenV sicherstellen, dass sowohl dem G-BA als auch dem pharmazeutischen Unternehmer eine rechtssichere und tragfähige Grundlage für das Nutzenbewertungsverfahren zur Verfügung stehen, um dadurch auch die notwendige Planungssicherheit für die Unternehmen herzustellen (BT-Drs. 17/3698, S. 50 f [5]). Allein vor diesem Hintergrund ist die aktuelle Veränderung der Vorgehensweise des IQWiG, hier im Gegensatz zu den vorherigen Verfahren [18, 19] einen nicht-präspezifizierten klinischen Endpunkt heranzuziehen und die präspezifizierten, vom IQWiG selbst anerkannten, patientenrelevanten Surrogat-Endpunkte noch nicht einmal für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, nach aktuellem wissenschaftlichen Erkenntnisstand in keinsten Weise nachvollziehbar. <i>Aids-definierende Erkrankungen</i>	Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem stellt speziell die Aids-definierenden Ereignisse einen besonders ungeeigneten Parameter dar: Zu den klinischen Endpunkten, die in den klinischen Studienberichten gemäß EMA-Leitlinien zu erheben und zu dokumentieren sind, gehören die Aids-definierenden Ereignisse CDC-C, basierend auf den Kriterien von 1993 [20]. Die eigentliche Zielsetzung des Klassifizierungssystems der Centers of Disease Control and Prevention (CDC) ist dabei primär die strukturierte Dokumentation nach Stadien der HIV-Infektion, d. h. die epidemiologische Erfassung von Aids-Erkrankungen. Die von der CDC spezifizierten Aids-definierenden Ereignisse der Klasse C sind somit einzig dadurch gekennzeichnet, dass sie in Folge der erworbenen Immunschwäche (Acquired Immune Deficiency) gehäuft vorkommen. Vor diesem Hintergrund umfassen Aids-definierende Ereignisse eine heterogene Gruppe 26 verschiedener Diagnosen, unter denen bestimmte Erkrankungen auch nur bei chronischem Verlauf als Aids-definierend anzusehen sind (Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen). Grundsätzlich ist zu unterscheiden zwischen Aids-definierenden Ereignissen, die in Folge der Immunschwäche auftreten und den Ereignissen, die unter einer wirksamen antiretroviralen Therapie vorkommen. Im Rahmen der Aids-definierenden Ereignisse (CDC-C) werden somit eine Vielzahl von Diagnosen zusammengefasst, so dass Einzelfälle aus diesem überaus weiten Diagnosespektrum nicht ungeprüft zugrunde gelegt werden können. Eine rein quantitative Betrachtung ist daher weder	nisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierenden Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant. Gemäß der CDC Definition des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes. Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitseffekt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird. Unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF erlitten zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF (8 Patienten vs. 1 Patient). Aus den vorgelegten Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob Er-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aus regulatorischer noch aus medizinischer Sicht sinnvoll und ausreichend. Die Grund-Fragestellung bei der Bewertung der Aids-definierenden Ereignisse lautet – anders als bei unerwünschten Ereignissen – nicht, ob diese Ereignisse durch eine spezielle Substanzkombination induziert werden, sondern ob die betreffenden Ereignisse mit einer antiretroviralen Therapie zu verhindern sind. Eine zusätzliche Problematik bei der Beurteilung und Bewertung der Aids-definierenden Ereignisse stellt das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) dar, das bei geschwächtem Immunstatus mit einer geschätzten Inzidenz [21] von etwa 13% auftritt: Das Immunrekonstitutionssyndrom ist definiert als eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, das in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie steht; Kriterien für ein IRIS sind ein Viruslast-Abfall von mindestens einer Log-Stufe, und die fehlende Erklärbarkeit der Symptomatik (erwarteter Verlauf einer bestehenden Infektion, Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Non-Adhärenz). Zu unterscheiden sind dabei vorbestehende subklinische Infektionen (die unter ART demaskiert werden) von bereits zu Beginn der Therapie klinisch evidenten Infektionen (die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern). Das heißt, dass die Ursache von bestimmten Aids-definierenden Erkrankungen auch ein IRIS, und damit die an sich erwünschte gute immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sein kann. Aufgrund dieser Ausführungen folgt, dass zur validen Bewertung der	eignisse von Patienten, die bereits zu Studienbeginn die Diagnose AIDS aufwiesen, im Studienverlauf erneut gezählt wurden. Davon betroffen waren 28 (8,0 %; EVG/COBI/FTC/TDF) bzw. 24 (6,8 %; EFV/FTC/TDF) Patienten. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Patienten zeigen allerdings, dass der Gruppenunterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF sogar geringfügig größer wird und damit durch den Einbezug dieser Patienten in die Analyse der Effekt eher unterschätzt wird. Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zum Zeitpunkt des Auftretens der AIDS-definierenden Ereignisse eingereicht. Von den insgesamt neun aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-C) traten drei Ereignisse innerhalb von 16 Tagen nach Therapiebeginn auf, 2 Ereignisse unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF und 1 Ereignis für EFV/FTC/TDF und könnten im o.g. Sinne als IRIS-Fälle gewertet

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aids-definierenden Ereignisse (CDC-C) somit immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung der Einzeldiagnosen und der individuellen Patientenanamnese gehört. Die durch das IQWiG auf rein quantitativer Basis vorgenommene Bewertung ist unschlüssig und auch wenn dem IQWiG bei methodischen Fragen bei rechtlicher Betrachtung ein Beurteilungsspielraum zukommen mag, deckt dieser sicher keine unschlüssigen Schlussfolgerungen ab. Dies bestätigt deutlich die Analyse der Einzeldiagnosen der Aids-definierenden Ereignisse (CDC-C) aus der Studie S102, die das IQWiG seiner Nutzenbewertung rein quantitativ zugrunde gelegt hat: Tabelle A 2 zeigt die insgesamt 9 Fälle inklusive der Diagnose, des Erkrankungszeitpunktes (beschrieben als Tag unter Studienmedikation) und des Schweregrads (7 der 9 Diagnosen waren als mild oder moderat klassifiziert). Tabelle A 2: GS-US-236-0102: Aids-definierende Ereignisse (CDC-C) zu Woche 96 (Randomized Analysis Set)	werden. Weiterhin trat bei 1 Patienten unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF ein Abfall der CD4-Zellzahl auf < 200/µL auf und wurde als AIDS-definierendes Ereignis gewertet. Die als AIDS-definierendes Ereignis gewertete Kryptosporidien-Infektion war laut Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht als chronische Infektion zu werten und würde daher nicht den CDC-Kriterien entsprechen. Ob es sich bei der dokumentierten Kryptosporidien-Infektion um eine nicht-chronische oder chronische Infektion handelte, kann aus den vorgelegten Unterlagen nicht entnommen werden. Es bleibt dahingestellt, ob dieses Ereignis als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist. Der statistisch signifikante Unterschied für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bleibt allerdings auch nach Herausnahme der genannten Fälle bestehen (4 Patienten in der Gruppe EVG/COBI/FTC/TDF vs. kein Patient in der Gruppe EFV/FTC/TDF). Die Anzahl der insgesamt aufgetretenen Ereignisse ist jedoch gering.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																																																															
	<table><tr><th></th><th>Behandlung</th><th>SOC*</th><th>Preferred term</th><th>Erkrankungszeitpunkt [Tag unter Studienmedikation]</th><th>Schweregrad **</th></tr><tr><td>1</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Neubildungen</td><td>Kaposi-Sarkom</td><td>340</td><td>2</td></tr><tr><td>2</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Kryptosporidien-Infektion</td><td>567</td><td>2</td></tr><tr><td>3</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Neoplasmen</td><td>Burkitt's Lymphom</td><td>486</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Neoplasmen</td><td>Kaposi-Sarkom</td><td>16</td><td>1</td></tr><tr><td>5</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Pulmonale Tuberkulose</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td rowspan="2">6¹</td><td rowspan="2">EVG/COBI/FTC/TDF</td><td rowspan="2">Neoplasmen</td><td>Kaposi-Sarkom – Verschlechterung (anal)</td><td>137</td><td>2</td></tr><tr><td>Kaposi-Sarkom (viszeral)</td><td>169</td><td>3</td></tr><tr><td>7</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes genitalis</td><td>414</td><td>1</td></tr><tr><td>8</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Investigationen</td><td>Abfall der CD4-Lymphocyten auf <200/mm³</td><td>508</td><td>1</td></tr><tr><td>9¹</td><td>EFV/FTC/TDF</td><td>Neubildungen</td><td>Kaposi-Sarkom</td><td>11</td><td>2</td></tr></table> *SOC - vollständige Bezeichnung der SOCs: Neubildungen=gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen); Infektionen=Infektionen und parasitäre Erkrankungen **1=mild; 2=moderat; 3=schwer; 4=lebensbedrohlich ¹Aids zum Zeitpunkt des Screenings Zusammengefasst sind von den insgesamt neun aufgetretenen Aids-definierenden Ereignissen (CDC-C) allein drei Ereignisse binnen		Behandlung	SOC*	Preferred term	Erkrankungszeitpunkt [Tag unter Studienmedikation]	Schweregrad **	1	EVG/COBI/FTC/TDF	Neubildungen	Kaposi-Sarkom	340	2	2	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Kryptosporidien-Infektion	567	2	3	EVG/COBI/FTC/TDF	Neoplasmen	Burkitt's Lymphom	486	3	4	EVG/COBI/FTC/TDF	Neoplasmen	Kaposi-Sarkom	16	1	5	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Pulmonale Tuberkulose	3	2	6 ¹	EVG/COBI/FTC/TDF	Neoplasmen	Kaposi-Sarkom – Verschlechterung (anal)	137	2	Kaposi-Sarkom (viszeral)	169	3	7	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Herpes genitalis	414	1	8	EVG/COBI/FTC/TDF	Investigationen	Abfall der CD4-Lymphocyten auf <200/mm ³	508	1	9 ¹	EFV/FTC/TDF	Neubildungen	Kaposi-Sarkom	11	2	
	Behandlung	SOC*	Preferred term	Erkrankungszeitpunkt [Tag unter Studienmedikation]	Schweregrad **																																																												
1	EVG/COBI/FTC/TDF	Neubildungen	Kaposi-Sarkom	340	2																																																												
2	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Kryptosporidien-Infektion	567	2																																																												
3	EVG/COBI/FTC/TDF	Neoplasmen	Burkitt's Lymphom	486	3																																																												
4	EVG/COBI/FTC/TDF	Neoplasmen	Kaposi-Sarkom	16	1																																																												
5	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Pulmonale Tuberkulose	3	2																																																												
6 ¹	EVG/COBI/FTC/TDF	Neoplasmen	Kaposi-Sarkom – Verschlechterung (anal)	137	2																																																												
			Kaposi-Sarkom (viszeral)	169	3																																																												
7	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Herpes genitalis	414	1																																																												
8	EVG/COBI/FTC/TDF	Investigationen	Abfall der CD4-Lymphocyten auf <200/mm ³	508	1																																																												
9 ¹	EFV/FTC/TDF	Neubildungen	Kaposi-Sarkom	11	2																																																												

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	16 Tagen nach Studienbeginn, und damit zu einem so frühen Zeitpunkt aufgetreten, dass eine antiretrovirale Therapie hier noch keinen präventiven oder anderen Einfluss haben konnte. Weitere zwei Ereignisse gehören aufgrund der anzulegenden Kriterien von CDC und EMA per se nicht zu den Aids-definierenden Ereignissen (CDC-C): Die hier diagnostizierte Kryptosporidien-Infektion war nicht chronisch; ein Abfall der CD4-Zellzahl ist laut EMA-Leitlinien generell aus der Betrachtung der Aids-definierenden Ereignisse auszuschließen. Darüber hinaus wiesen zwei der Patienten bereits zum Zeitpunkt des Screenings Aids-definierende Symptome auf. Festzuhalten ist ebenfalls, dass weder die methodisch korrekt gepoolten 48-Wochen-Daten der Studien S102 und S104, noch die vom IQWiG gepoolten 48-Wochen- (S102) und 60-Wochen-Daten (S104) für die Aids-definierenden Ereignisse (CDC-C) einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen. Und dies bei höherer Ergebnissicherheit aufgrund des Poolens. Die beschriebene Einzelanalyse zeigt bereits deutlich die Problematik der undifferenzierten Berücksichtigung von Aids-definierenden Ereignissen (CDC-C) als primärem Morbiditäts-Endpunkt bei einer nicht adäquat aufgesetzten und gepowerten Studie. Die alleinige quantitative Berücksichtigung der Fallzahl ohne qualitative Bewertung ist bei dieser Diagnosengruppe in keinsten Weise adäquat und damit ungeeignet für die Nutzenbewertung.	

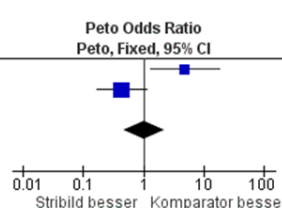
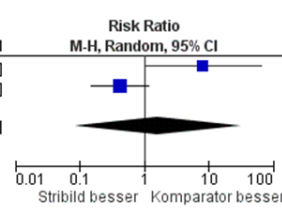
Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusätzlich bestätigt wird dies bei der Betrachtung der Gesamtheit der Zulassungsstudien für EVG/COBI/FTC/TDF: In Studie S104 kam es bis Woche 96 zu keinem Aids-definierenden Ereignis (CDC-C); in Studie GS-US-236-0103 traten Aids-definierende Ereignisse (CDC-C) bei fünf Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm (1,4%) und zwölf Patienten (3,4%) im ATV/r+FTC/TDF-Arm auf – Tabelle A 3 zeigt analog zu Tabelle A 2 die insgesamt 17 Fälle inklusive der Diagnose, des Erkrankungszeitpunktes (Tag unter Studienmedikation) und des Schweregrads. Tabelle A 3: GS-US-236-0103: Aids-definierende Ereignisse (CDC-C) zu Woche 96 (Randomized Analysis Set)	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																																																																																																														
	<table><tr><th></th><th>Behandlung</th><th>SOC*</th><th>Preferred term</th><th>Erkrankungszeitpunkt [Tag unter Studienmedikation]</th><th>Schweregrad **</th></tr><tr><td>1</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes genitalis</td><td>660</td><td>2</td></tr><tr><td>2</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Proctitis herpes</td><td>438</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Neubildungen</td><td>Burkitt's Lymphom</td><td>344</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>EVG/COBI/FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes simplex</td><td>491</td><td>1</td></tr><tr><td rowspan="2">5</td><td rowspan="2">EVG/COBI/FTC/TDF</td><td rowspan="2">Infektionen</td><td rowspan="2">Herpes genitalis</td><td>223</td><td>1</td></tr><tr><td>503</td><td>1</td></tr><tr><td>6</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Pneumonie</td><td>126</td><td>2</td></tr><tr><td>7</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes simplex</td><td>58</td><td>1</td></tr><tr><td>8</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes (oral)</td><td>96</td><td>2</td></tr><tr><td>9¹</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Pneumocystis jiroveci pneumonie</td><td>14</td><td>4</td></tr><tr><td>10²</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes (oral)</td><td>109</td><td>1</td></tr><tr><td>11</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Neubildungen</td><td>Kaposi-Sarkom</td><td>15</td><td>1</td></tr><tr><td>12</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes (oral)</td><td>589</td><td>1</td></tr><tr><td>13</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Neubildungen</td><td>B-Zell-Lymphom Stadium II</td><td>326</td><td>3</td></tr><tr><td>14</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes simplex</td><td>80</td><td>1</td></tr><tr><td>15</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes (oral)</td><td>492</td><td>1</td></tr><tr><td>16</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Tuberculosis pleurisy</td><td>111</td><td>2</td></tr><tr><td>17</td><td>ATV/r+FTC/TDF</td><td>Infektionen</td><td>Herpes (oral)</td><td>671</td><td>2</td></tr></table> *SOC - vollständige Bezeichnung der SOC's: Neubildungen=gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen); Infektionen=Infektionen und parasitäre Erkrankungen **1=mild; 2=moderat; 3=schwer; 4=lebensbedrohlich ¹Patient verstorben; ²zwei weitere Episoden von Herpes [Schweregrad 1, resp. 2] mit nicht dokumentiertem Beginn		Behandlung	SOC*	Preferred term	Erkrankungszeitpunkt [Tag unter Studienmedikation]	Schweregrad **	1	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Herpes genitalis	660	2	2	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Proctitis herpes	438	1	3	EVG/COBI/FTC/TDF	Neubildungen	Burkitt's Lymphom	344	3	4	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Herpes simplex	491	1	5	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Herpes genitalis	223	1	503	1	6	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Pneumonie	126	2	7	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes simplex	58	1	8	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	96	2	9 ¹	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Pneumocystis jiroveci pneumonie	14	4	10 ²	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	109	1	11	ATV/r+FTC/TDF	Neubildungen	Kaposi-Sarkom	15	1	12	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	589	1	13	ATV/r+FTC/TDF	Neubildungen	B-Zell-Lymphom Stadium II	326	3	14	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes simplex	80	1	15	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	492	1	16	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Tuberculosis pleurisy	111	2	17	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	671	2	
	Behandlung	SOC*	Preferred term	Erkrankungszeitpunkt [Tag unter Studienmedikation]	Schweregrad **																																																																																																											
1	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Herpes genitalis	660	2																																																																																																											
2	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Proctitis herpes	438	1																																																																																																											
3	EVG/COBI/FTC/TDF	Neubildungen	Burkitt's Lymphom	344	3																																																																																																											
4	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Herpes simplex	491	1																																																																																																											
5	EVG/COBI/FTC/TDF	Infektionen	Herpes genitalis	223	1																																																																																																											
				503	1																																																																																																											
6	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Pneumonie	126	2																																																																																																											
7	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes simplex	58	1																																																																																																											
8	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	96	2																																																																																																											
9 ¹	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Pneumocystis jiroveci pneumonie	14	4																																																																																																											
10 ²	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	109	1																																																																																																											
11	ATV/r+FTC/TDF	Neubildungen	Kaposi-Sarkom	15	1																																																																																																											
12	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	589	1																																																																																																											
13	ATV/r+FTC/TDF	Neubildungen	B-Zell-Lymphom Stadium II	326	3																																																																																																											
14	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes simplex	80	1																																																																																																											
15	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	492	1																																																																																																											
16	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Tuberculosis pleurisy	111	2																																																																																																											
17	ATV/r+FTC/TDF	Infektionen	Herpes (oral)	671	2																																																																																																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																																												
	Zusammengefasst handelt es sich bei den im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm aufgetretenen Aids-definierenden Ereignissen (CDC-C) um vier Herpes-Infektionen und ein Burkitt's Lymphom; vier von den fünf Diagnosen waren dabei als mild oder moderat klassifiziert. Auffällig ist das im Vergleich zur Studie S102 vollständig unterschiedliche Diagnosenbild, was einmal mehr bestätigt, dass die valide Beurteilung dieses klinischen Endpunkts immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung der Einzeldiagnosen sowie der individuellen Patientenanamnese erfordert. Die gepoolte Analyse der Studien S102 und S103 zeigt für die Aids-definierenden Ereignisse (CDC-C) zu Woche 96 keinen Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TDF und dem jeweiligen Komparator – dies im Übrigen unabhängig von der Prüfarzt-Beurteilung (Gepoolte Schätzer: OR [95%-KI]: 1.61 [0.08, 32.75], p=0,76; RR [95%-KI]: 1.61 [0.08, 31.53], p=0,75; POR [95%-KI]: 1.01 [0.46, 2.19], p=0,98; cave: Heterogenität der Studien: p=0,01; I2=85%) (siehe Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3). <table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Stribild</th><th colspan="2">Komparator</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Odds Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>S102</td><td>8</td><td>348</td><td>1</td><td>352</td><td>45.6%</td><td>8.26 [1.03, 66.39]</td><td rowspan="3"></td></tr><tr><td>S103</td><td>5</td><td>353</td><td>12</td><td>355</td><td>54.4%</td><td>0.41 [0.14, 1.18]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>701</td><td></td><td>707</td><td>100.0%</td><td>1.61 [0.08, 32.75]</td></tr><tr><td colspan="2">Total events</td><td>13</td><td colspan="2">13</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 4.05; Chi² = 6.70, df = 1 (P = 0.010); I² = 85% Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.76)	Study or Subgroup	Stribild		Komparator		Weight	Odds Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	S102	8	348	1	352	45.6%	8.26 [1.03, 66.39]		S103	5	353	12	355	54.4%	0.41 [0.14, 1.18]	Total (95% CI)		701		707	100.0%	1.61 [0.08, 32.75]	Total events		13	13					
Study or Subgroup	Stribild		Komparator		Weight	Odds Ratio																																								
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																							
S102	8	348	1	352	45.6%	8.26 [1.03, 66.39]																																								
S103	5	353	12	355	54.4%	0.41 [0.14, 1.18]																																								
Total (95% CI)		701		707	100.0%	1.61 [0.08, 32.75]																																								
Total events		13	13																																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																																														
	Abbildung 1: Ergebnisse für Aids-definierende Ereignisse (CDC-C) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analyse-Set, Woche 96) – Odds Ratio <table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Stribild</th><th colspan="2">Komparator</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Peto Odds Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>Peto, Fixed, 95% CI</th><th>Peto, Fixed, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>S102</td><td>8</td><td>348</td><td>1</td><td>352</td><td>34.9%</td><td>4.88 [1.31, 18.16]</td><td></td></tr><tr><td>S103</td><td>5</td><td>353</td><td>12</td><td>355</td><td>65.1%</td><td>0.43 [0.17, 1.13]</td><td></td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>701</td><td></td><td>707</td><td>100.0%</td><td>1.01 [0.46, 2.19]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>13</td><td></td><td>13</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Chi² = 8.50, df = 1 (P = 0.004); I² = 88% Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98) 	Study or Subgroup	Stribild		Komparator		Weight	Peto Odds Ratio		Events	Total	Events	Total	Peto, Fixed, 95% CI	Peto, Fixed, 95% CI	S102	8	348	1	352	34.9%	4.88 [1.31, 18.16]		S103	5	353	12	355	65.1%	0.43 [0.17, 1.13]		Total (95% CI)		701		707	100.0%	1.01 [0.46, 2.19]		Total events	13		13					
Study or Subgroup	Stribild		Komparator		Weight	Peto Odds Ratio																																										
	Events	Total	Events	Total		Peto, Fixed, 95% CI	Peto, Fixed, 95% CI																																									
S102	8	348	1	352	34.9%	4.88 [1.31, 18.16]																																										
S103	5	353	12	355	65.1%	0.43 [0.17, 1.13]																																										
Total (95% CI)		701		707	100.0%	1.01 [0.46, 2.19]																																										
Total events	13		13																																													
	Abbildung 2: Ergebnisse für Aids-definierende Ereignisse (CDC-C) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analyse-Set, Woche 96) – Peto Odds Ratio <table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Stribild</th><th colspan="2">Komparator</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>S102</td><td>8</td><td>348</td><td>1</td><td>352</td><td>45.5%</td><td>8.09 [1.02, 64.36]</td><td></td></tr><tr><td>S103</td><td>5</td><td>353</td><td>12</td><td>355</td><td>54.5%</td><td>0.42 [0.15, 1.18]</td><td></td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>701</td><td></td><td>707</td><td>100.0%</td><td>1.61 [0.08, 31.53]</td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>13</td><td></td><td>13</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 3.95; Chi² = 6.65, df = 1 (P = 0.010); I² = 85% Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.75) 	Study or Subgroup	Stribild		Komparator		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	S102	8	348	1	352	45.5%	8.09 [1.02, 64.36]		S103	5	353	12	355	54.5%	0.42 [0.15, 1.18]		Total (95% CI)		701		707	100.0%	1.61 [0.08, 31.53]		Total events	13		13					
Study or Subgroup	Stribild		Komparator		Weight	Risk Ratio																																										
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																									
S102	8	348	1	352	45.5%	8.09 [1.02, 64.36]																																										
S103	5	353	12	355	54.5%	0.42 [0.15, 1.18]																																										
Total (95% CI)		701		707	100.0%	1.61 [0.08, 31.53]																																										
Total events	13		13																																													
	Abbildung 3: Ergebnisse für Aids-definierende Ereignisse (CDC-C) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analyse-Set, Woche 96) – Risk Ratio																																															

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insofern sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass Aids-definierende Ereignisse (CDC-C) sich als Endpunkt einer klinischen Studie zur Bewertung zweier HIV-Therapien nicht eignet, insbesondere dann, wenn die Studie hierfür nicht geplant war. Somit ist der Endpunkt auch für Nutzenbewertungen vollständig ungeeignet ist. Entsprechend kommt auch die EMA hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von EVG/COBI/FTC/TDF zu einem ganz anderen Schluss als das IQWiG: Die EMA hat auf Basis detaillierter Einsichtnahme in die Gesamtheit der Daten und einer entsprechend differenzierten Einschätzung der klinischen Relevanz der Einzelereignisse nicht nur die Europaweite Zulassung erteilt, sondern diese auf Basis einer Daten-Extrapolation darüber hinaus noch auf eine weitere, große Patientenpopulation ausgeweitet. Die Gesamtheit der Daten umfasst neben den Studien S102 und S104 auch die Phase III-Studie S103 zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF und ATV/r+FTC/TDF – diese wurde im Übrigen im Dossier in Modul 4A2 (das auf Aufforderung des G-BA in Modul 5 transferiert wurde) ebenso wie in Modul 4B vollumfänglich berichtet und hätte zur differenzierten Beurteilung herangezogen werden können. Darüber hinaus sind die in der Studie S102 aufgetretenen Aids-definierenden Erkrankungen in Art und Umfang absolut konsistent mit denen in vergleichbaren Studien, und entsprechen den in der klinischen Praxis vorkommenden Ereignissen.	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechtigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Ausschluss des Endpunktes Aids-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) • Einschluss und Berücksichtigung der validierten Surrogat-Parameter Viruslast und CD4-Zellzahl für die Nutzenableitung	
S. 7, Zeilen 6-11 S. 27, Zeilen 19-36 S. 34,	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG leitet aus dem statistisch signifikanten Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zu Woche 96 und der Bestätigung durch Woche 48/60 einen Beleg für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß beträchtlich ab. Das IQWiG bestätigt, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse primär getrieben werden von der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Die Tatsache, dass die entsprechenden Ereignisse alle vom Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden, kommentiert das IQWiG wie folgt: „Da es sich jedoch um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, ist davon auszugehen, dass sich keine systematischen Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben und resultierende Therapieeffekte kausal auf die Intervention zurückzuführen sind.“	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeilen 22- 23	<u>Position Gilead Sciences:</u> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 16,1% (n=56) der Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF und 9,4% (n=33) der Patienten unter EFV/FTC/TDF auf; von diesen wurden lediglich 0,9% (n=3), bzw. 2,0% (n=7) von den Prüfern als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen besteht nicht. Die Detail-Analyse zeigt, dass der gefundene Unterschied getrieben wurde durch einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Studie S102, und dabei primär auf die Krankheitsbilder Cellulitis, Pneumonie und Appendicitis zurückzuführen ist: Laut der individuellen Fallberichte der EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten wies jeder dieser Patienten Risikofaktoren für Cellulitis (z. B. Adipositas, Schnitt-/Stichverletzung, MRSA-Cellulitis in der Vorgeschichte) auf, während die Pneumonien und Appendizitiden als interkurrente Erkrankungen diagnostiziert wurden; entsprechend wurden alle aufgetretenen Fälle vom jeweiligen Prüfer als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Darüber hinaus lag der Kategorisierung als schwerwiegend in allen Fällen das Kriterium der Hospitalisierung und nicht die eigentliche Beurteilung des Ereignisses an sich zugrunde. Die Argumentation des IQWiG „Da es sich jedoch um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, ist davon auszugehen, dass sich keine systematischen Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und resultierende Therapieeffekte kausal auf die Intervention zurückzuführen sind“ ist hier falsch. Selbstredend sind Therapieeffekte kausal auf die Intervention zurückzuführen, allerdings obliegt es dem Prüfarzt, zu entscheiden, ob überhaupt ein Therapieeffekt vorliegt oder aber ob das fragliche Ereignis auf andere Ursachen zurückzuführen ist. Würde man hier der Argumentation des IQWiG folgen, würde dies in der Tat bedeuten, dass jeder Blitzschlag ebenso der Therapie zuzurechnen ist wie eine Lebensmittelvergiftung. Das IQWiG unterstellt allein aufgrund der durchgeführten Randomisierung, dass ein echter und nicht nur ein zufälliger Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TDF und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, ohne aber die Frage, ob diese Annahme tatsächlich stimmt, zu belegen oder ihr überhaupt nachzugehen. Schon die im Studienprotokoll festgelegte strenge und nachvollziehbare Definition der Prüfarzt-Einschätzung widerlegt die Einschätzung des IQWiG: Gemäß der Vorgaben in den Studienprotokollen darf eine Kausalität bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nicht nur abgeschätzt werden, vielmehr muss der Prüfarzt bei einem von ihm als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzten Medikament eine alternative Kausalität anführen (Grunderkrankungen, vorbestehende oder interkurrente Erkrankungen oder Begleitmedikation). Auch die rechtlichen Grundlagen widersprechen der Einschätzung des IQWiG vollständig: Anders als vom IQWiG postuliert, stehen	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unerwünschte Ereignisse, nur weil sie durch den Prüfarzt gemeldet werden, nicht automatisch in Zusammenhang mit der Studienmedikation – wir verweisen hier auf § 3 Abs. 6 der GCP-Verordnung [8]: „Unerwünschtes Ereignis ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“ Für das unerwünschte Ereignis ist daher ausschließlich der zeitliche Zusammenhang entscheidend - die Ableitung eines Kausalzusammenhangs aus der Meldung eines unerwünschten Ereignisses an sich abzuleiten ist schlichtweg falsch. Vielmehr besteht eine gesetzliche Verpflichtung zur Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durch den Prüfarzt an den Studiensponsor gemäß § 12 Abs. 4 GCP-Verordnung [8]: „Der Prüfer hat den Sponsor unverzüglich [Anmerkung: binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden] über das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, ausgenommen Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss, zu unterrichten und ihm anschließend einen ausführlichen schriftlichen Bericht zu übermitteln. Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungs-codes der betroffenen Person zu pseudonymisieren.“ Der Sponsor meldet ausschließlich die sogenannten „SUSARs“ (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions), also die Fälle, bei denen tatsächlich die Vermutung eines Kausalzusammenhangs besteht, binnen 15 Tagen an die Bundesoberbehörde (§ 13 Abs. 2	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Satz 1 GCP-Verordnung [8]). Dies zeigt deutlich, dass lediglich die SUSARs im Rahmen der klinischen Prüfung für die unmittelbare Risiko-Nutzen-Abwägung relevant sind. Ein unerwünschtes Ereignis allein impliziert keinen Kausalzusammenhang und somit auch keine Patientenrelevanz - im Rahmen der klinischen Prüfung kommt daher der Frage, ob es sich um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder um ein „SUSAR“ handelt, erhebliche Bedeutung zu. Selbstredend erfolgt im Hinblick auf die gemeldeten unerwünschten Ereignisse eine kontinuierliche Signaldetektion durch den pharmazeutischen Unternehmer (bei Gilead Sciences: 14-tägig) und Zulassungsbehörde gemäß „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX – Signal management“ vom 22. Juni 2012 [10, 11]: „The national competent authorities and the Agency shall validate and confirm any signal that has been detected by them in the course of their continuous monitoring of the data in EudraVigilance database.“ Die Bewertung der Kausalität erfolgt dabei notwendigerweise durch den Prüfarzt, der alleinig die für die Beurteilung relevanten Informationen hat, d. h. Anamnese, zeitlichen Zusammenhang oder alternative Ursachen. Die Kausalitätsbeurteilung durch den Prüfarzt hat gemäß CT-3 Guideline verpflichtenden Charakter und einen hohen Stellenwert [22]: „7.3.2. Causality: 58. The assessment of whether there is a reasonable possibility of a causal relationship is usually made by the investigator.“ Die gesetzliche Verpflichtung eines Prüfarztes zur Beurteilung der Kausalität kann vom IQWiG in einer	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung weder angezweifelt noch relativiert werden. Somit widerspricht die Einschätzung des IQWiG derzeit gültigem deutschem und europäischem Recht – unabhängig davon, dass die CT-3 Guideline eine Leitlinie ist, müssen bei Abweichungen klare Gründe durch den Sponsor vorgelegt werden können, was bedeutet, dass die Leitlinie praktisch gesetzlich bindend ist. Der elementare Stellenwert der Prüfarzt-Beurteilung der Kausalität zeigt sich ebenso wie ihre Validität darüber hinaus in der Tatsache, dass sich auch die Europäische Zulassungsbehörde entsprechend des beschriebenen Prozesses auf die Prüfarzt-Beurteilung stützt: So werden in Sektion 4.8 der Fachinformation – dem Basis-Dokument für die klinische Praxis - jeweils nur die Ereignisse berücksichtigt, die vom Prüfarzt als Medikations-assoziiert beurteilt wurden. Für EVG/COBI/FTC/TDF wurden die Prüfarzt-Einschätzungen durch die EMA vollumfänglich bestätigt - zugrunde liegt dieser Entscheidung sowohl die wissenschaftlich korrekte Vorgehensweise der Betrachtung der Gesamtheit der Daten über alle Studien, als auch die detaillierte Einsichtnahme in die einzelnen Ereignisse mit Einschätzung der Relevanz unter Berücksichtigung der Prüfarzt-Beurteilung: 1. Bei Betrachtung der Fälle mit möglichem Kausalzusammenhang, und damit der eigentlichen Nebenwirkungen und patientenrelevanten Fälle zeigt sich in der Studie S102 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen: EVG/COBI/FTC/TDF:	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	n=3 (0,9%) vs. EFV/FTC/TDF n=7 (2,0%) (OR [95%-KI]: 0,43 [0,11;1,67]; POR [95%-KI]: 0,45 [0,13;1,57]; RR [95%-KI]: 0,43 [0,11;1,66]) 2. Die Gesamtheit der Zulassungsdaten umfasst die beiden Phase III-Studien S102 und S103: Die gepoolte Analyse der Studien S102 und S103 zeigt für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang, d. h. den schwerwiegenden Nebenwirkungen, keinen Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TDF und dem jeweiligen Komparator (Gepoolte Schätzer: OR [95%-KI]: 0,56 [0,18;1,73], p=0,32; RR [95%-KI]: 0,57 [0,19;1,72], p=0,32; POR [95%-KI]: 0,57 [0,20;1,63], p=0,29 [Studien sind homogen (p=0,48; I²=0%)]). Im Übrigen geht bei der Meta-Analyse der 96-Wochen-Daten der Studien S102 und S103 der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Armen auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gesamt verloren (OR [95%-KI]: 1,10 [0,39;3,07], p=0,86; RR [95%-KI]: 1,08 [0,44;2,67], p=0,86; cave: Studien sind heterogen (p=0,002; I²=90%)). 3. Die Ergebnis-treibende SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen findet in der Fachinformation noch nicht einmal Erwähnung. Die EMA hat diese Ereignisse also augenscheinlich als nicht relevant genug betrachtet, um sie in die Fachinformation aufzunehmen, während die SOC bei anderen antiretroviralen Substanzen in Sektion 4.8 im Übrigen sehr wohl angeführt wurde	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Maraviroc [23], Lopinavir/r [24], T-20 [25], Darunavir [26-28], Didanosin [29] und Raltegravir [30]). Der entscheidende Faktor dabei ist, dass das IQWiG zwar grundsätzlich korrekt unter dem Aspekt des patientenrelevanten Endpunkts „Nebenwirkungen“ prüft (IQWiG-Bericht Nr. 191, S. 27), unter diesem jedoch fälschlicherweise nicht die Nebenwirkungen, sondern die unerwünschten Ereignisse bewertet: Ein unerwünschtes Ereignis ist nach § 3 Abs. 6 der GCP-Verordnung [8] „jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“ Nach der Legaldefinition in § 4 Abs. 13 AMG [9] sind Nebenwirkungen „schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel“ - kennzeichnend für die Nebenwirkung ist damit das Bestehen eines Kausalzusammenhangs. Genau dieser fehlt jedoch per definitionem bei den Ereignissen, aus denen hier das IQWiG einen größeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herleitet. Zur Beurteilung von „Nebenwirkungen“ hätte das IQWiG somit korrekterweise von vornherein lediglich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Medikation zur Bewertung heranziehen dürfen. Auch in der vom IQWiG veröffentlichten Pressemitteilung sowie der ebenfalls vom IQWiG veröffentlichten Patienteninformation finden sich die entsprechend falschen Aussagen: „Das ist nicht der Fall: Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten liegen keine aussagekräftigen	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tigen Daten vor, und bei therapienaiven Patienten überwiegen die Nachteile. Insbesondere AIDS-Erkrankungen und schwerwiegende Nebenwirkungen treten häufiger auf als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ Vor diesem Hintergrund kann für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang, d. h. den schwerwiegenden Nebenwirkungen, kein Schaden abgeleitet werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Berücksichtigung der Prüfarzt-Einschätzung und der Beurteilung durch die Europäische Zulassungsbehörde • Folgerichtige Ableitung, dass ein größerer Nutzen/Schaden für diesen Endpunkt nicht abgeleitet werden kann	
S. 34, Zeilen 12-14	<u>Anmerkung:</u> In der Gesamtschau zum Zusatznutzen (Weiße/Nicht-Weiße) erläutert das IQWiG nach der Darstellung der Nutzenableitungen, dass „insgesamt nicht davon auszugehen ist, dass die positiven Effekte, die maximal ein geringes Ausmaß aufweisen und beide der Endpunktkategorie „nichtschwere / schwerwiegende Nebenwirkungen“ zugeordnet werden, die negativen Effekte aufwiegen. Dabei ist ins-	G-BA Position zur Auswirkung der gemessenen Studienpunkte auf die Lebensqualität der Patienten: In den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben, obgleich diese Daten aus Sicht des G-BA bedeutsam sind. Informationen zu diesem Endpunkt sind insbesondere wichtig, um besser beurteilen zu können, inwiefern sich Vor- oder Nachteile bei weiteren Endpunkten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37, Zeilen 16-21 S. 38, Zeilen 18-23	besondere hervorzuheben, dass die negativen Effekte beträchtlichen Ausmaßes aus den Kategorien schwerwiegende / schwere Symptome und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen stammen.“ Zusammenfassend ergibt sich nach Aussage des IQWiG „anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen“ ein „Beleg für einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.“ <u>Position Gilead Sciences:</u> Zunächst ist an dieser Stelle festzuhalten, dass für eine Nutzensaldierung bislang keinerlei validierte Systematik oder ein entsprechender Algorithmus existiert, insofern ist die Vorgehensweise des IQWiG weder in irgendeiner Art und Weise systematisiert noch wissenschaftlich oder klinisch begründbar – allein vor diesem Hintergrund ist die Nutzenableitung des IQWiG schon nicht haltbar. Zudem ist ebenfalls grundsätzlich festzuhalten, dass der vom IQWiG alleinig berücksichtigte Morbiditäts-Endpunkt Aids-definierende Erkrankungen (CDC-C) auf Basis der vorliegenden Ausführungen per se von der Nutzenbewertung aus- und die validierten Surrogatparameter einzuschließen sind – damit ergibt sich anstelle des konstatierten Belegs für einen beträchtlichen Schaden ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen, der sich aus dem immunologischen Ansprechen (Veränderung der CD4-Zellzahl) ableitet.	(z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrischer Ereignisse oder Hautausschläge) tatsächlich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. G-BA Position Gesamtbewertung In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtwertung kein größerer oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Des Weiteren ist festzuhalten, dass die G-BA-konforme Nutzenableitung auf Basis der Odds Ratios für die „nichtsicheren / schwerwiegenden Nebenwirkungen“ für insgesamt drei patientenrelevante Sicherheits-Endpunkte positive Effekte beträchtlichen Ausmaßes aufweist, die „schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen“ hingegen ein geringes Ausmaß zeigen. Zu fordern ist hier im Übrigen eine Vereinheitlichung des Effektschätzers – eine von der Vorgabe des G-BA abweichende Bewertung durch das IQWiG ist weder sinnvoll noch akzeptabel. Neben den 96-Wochen-Daten sind hier die mit einer größeren Ergebnissicherheit behafteten 48-Wochen-Daten selbstredend ebenfalls einzuschließen. Darüber hinaus ist für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse hier überhaupt kein Schaden abzuleiten: Zum einen wurden die Ergebnis-treibenden Ereignisse alle vom jeweiligen Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt, zum anderen waren die aufgetretenen Ereignisse so divers, dass hier medizinisch plausibel nichts abzuleiten ist. Ob ein unerwünschtes Ereignis tatsächlich beeinträchtigend und damit im klinischen Versorgungskontext relevant ist, hängt von der Art des unerwünschten Ereignisses, der Inzidenz und von der individuellen Patientensituation ab – keinesfalls allein von der Kategorisierung als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend. Die vom IQWiG durchgeführte Nutzensaldierung beruht ausschließ-	EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) fest.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lich auf der Kategorisierung schwerwiegend, resp. nicht schwerwiegend. Damit lässt das IQWiG die tatsächlich relevanten Kriterien im klinischen Versorgungsalltag vollkommen außer Acht: Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine heterogene Gruppe verschiedener Ereignisse handelt – allein für EVG/COBI/FTC/TDF finden sich 66 unterschiedliche Diagnosen, von denen mit Ausnahme der Cellulitis und der Pneumonie keine einzige bei mehr als 1% der Patienten vorkommt. Berücksichtigt man zudem korrekterweise noch die Ereignisse, die vom jeweiligen Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden, verbleibt ein insignifikantes Ergebnis ohne jegliche klinische Relevanz. Hingegen sind die tatsächlich mit einer substantiellen Inzidenz auftretenden und somit mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erwartenden unerwünschten Ereignisse im klinischen Versorgungskontext deutlich patientenrelevanter und damit in der Nutzenbewertung auch entsprechend zu bewerten. Zusammengefasst muss eine Nutzensaldierung individualisiert auf Basis der einzusetzenden Substanzen und der vorliegenden (Risiko-)Konstellation des Patienten erfolgen – allein die Kategorisierung ist hier keinesfalls ausschlaggebend für die Bewertung des Zusatznutzens. Für die eigentlich patientenrelevanten Nebenwirkungen liegen Belege auf einen beträchtlichen (psychiatrische Erkrankungen, Erkran-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) oder geringen „Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ Zusatznutzen vor: Wie bereits im vorliegenden Dossier ausführlich dargestellt, zeigten sich unter EVG/COBI/FTC/TDF bei sicherheitsbezogenen Endpunkten deutliche patientenrelevante Vorteile – dies vor allem hinsichtlich der Vermeidung von Erkrankungen des Nervensystems (darunter Schwindel), psychiatrischer Erkrankungen (darunter abnorme Träume und Schlaflosigkeit) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (darunter Hautausschlag), des Weiteren von allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (darunter Fatigue) – zur vollständigen Übersicht zum Zusatznutzen siehe Anhang Tabelle A 5, Tabelle A 6, Tabelle A 7. Anders als die Nutzenbewertung des IQWiG impliziert, sind gerade diese unerwünschten Ereignisse hochrelevant für die Patienten, und spielen damit eine große Rolle im klinischen Versorgungskontext, die im Folgenden noch einmal für die wesentlichen unerwünschten Ereignisse dargestellt wird: <i>Patientenrelevanz der dermatologischen, neurologischen und psychiatrischen Ereignisse</i> Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes werden von den Betroffenen nicht nur als sehr unangenehm empfunden, sondern stellen auch einen äußerlich sichtbaren Effekt dar, der zu Fragen hinsichtlich der Ursachen und somit zur unbeabsichtigten Bekannt-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gabe einer HIV-Infektion führen kann. Da unerwünschte Ereignisse wie Hautausschlag somit direkt stigmatisierend wirken können, ist es von besonderem Interesse, Ereignisse dieser Art zu vermeiden. Die Stigmatisierung eines HIV-infizierten Patienten kann auch weitere Erkrankungen, so beispielsweise Depressionen, zur Folge haben. Gerade für Depressionen wiederum konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass diese einen negativen Einfluss auf die Adhärenz haben, was in der Folge zu einem Wiederanstieg der Viruslast mit konsekutivem virologischen Therapieversagen, immunologischer Verschlechterung und erhöhter Morbidität und Mortalität führen kann [31, 32]. Auch weitere direkt durch die Behandlung verursachte Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen können die Adhärenz mit den beschriebenen klinischen Folgen negativ beeinflussen. Zudem stellen sie für Patienten äußerst unangenehme Belastungen dar, die sie in ihrem Alltag und Berufsleben stark beeinträchtigen und zu einer stark reduzierten Lebensqualität führen. Zu diesen zählen Nebenwirkungen wie Schwindel, Schlaflosigkeit, abnorme Träume und Alpträume. Die hohe und persistierende Inzidenz von Schwindel stellt ein besonderes Risiko bei Personen dar, die beruflich Maschinen bedienen, Kraftfahrzeuge lenken und/oder hochkonzentriert arbeiten müssen. Die hohe Patientenrelevanz des zentralnervösen Nebenwirkungsspektrums zeigen Daten aus verschiedenen Kohorten (Real-Life-Setting): In einer englischen Kohorte mussten etwa 20% aller Patienten, die eine Therapie mit	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	EFV/FTC/TDF beginnen, innerhalb der ersten 42 Therapiewochen (Median) umgestellt werden – und zwar primär aufgrund der ZNS-Toxizität von Efavirenz [33]. In einer skandinavischen Kohorte zeigte sich, dass etwa 50% der Patienten unter einer EFV-haltigen Initialtherapie innerhalb des ersten Behandlungsjahres umgestellt werden müssen [34]. Zudem besteht das Risiko, dass die Patienten ihre Therapie aufgrund der subjektiv belastenden Nebenwirkungen unkontrolliert abbrechen, was zu Resistenzentwicklung, Verlust an Therapieoptionen und Krankheitsprogression führen kann. Auch der Großteil der Therapieabbrüche in den hier vorliegenden Studien ist psychiatrischer Natur. Die Patientenrelevanz von neurologischen & psychiatrischen Nebenwirkungen zeigt sich insbesondere auch die Therapieabbruchrate: So führten in Studie S102 neurologische (bis Woche 96: n=4) und psychiatrische (bis Woche 96: n=13) Ereignisse (mittels SOC) zu einer großen Zahl an Studien-Abbrüchen. <i>Ausmaß des Zusatznutzens</i> Anders als vom IQWiG mittels nicht G-BA-konformer Methodik ermittelt, lässt sich für EVG/COBI/FTC/TDF sowohl für die psychiatrischen Erkrankungen (SOC) als auch für die Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und die Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) auf Basis der 48- und 96-Wochen-Daten ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. Die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurde vom IQWiG aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, weil die „enthal-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tenen Ereignisse zwar häufig vorkommen“, aber nach Auffassung des IQWiG nicht „mit speziellen Risiken verbunden“ und „selten schwerwiegend“ sind. Diese SOC hingegen findet sich sehr wohl in den jeweiligen Fachinformationen. Darüber entbehrt der Ausschluss von Endpunkten auf Basis des Schweregrades der Ereignisse nicht nur jeglicher Grundlage, sondern schafft vielmehr eine Schieflage in der Nutzenbewertung. Für EVG/COBI/FTC/TDF zeigt sich hier ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen zu Woche 48. <i>Ausmaß des Schadens</i> Auf der Schadenseite verbleiben lediglich Belege, bzw. Hinweise im Hinblick auf Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und renale Ereignisse, die im Dossier ausführlich erläutert wurden: Zusammengefasst ist die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen unter EVG/COBI/FTC/TDF zu Beginn einer Therapie am höchsten und nimmt über die Zeit deutlich ab; die Ausprägung ist primär mild. Insbesondere Diarrhoe lässt sich auch nicht-medikamentös sehr gut behandeln, desgleichen Übelkeit – besonders wenn diese, wie im Fall von EVG/COBI/FTC/TDF, nicht in Verbindung mit Erbrechen steht. Die überschaubare klinische Relevanz dieser Nebenwirkung wird zudem deutlich in der Tatsache, dass lediglich ein Patient aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen (hier Übelkeit) abgebrochen hat. Hinsichtlich renaler Ereignisse liegt ein Hinweis auf einen geringen Schaden vor, der sich nur zu Woche 96 zeigt. Renale Ereignisse sind insgesamt selten und unter Tenofovir seit langem	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bekannt; ein entsprechender Risk-Management-Plan wurde implementiert. Die vom IQWiG postulierte Möglichkeit einer „Verstärkung der Nephrotoxizität von TDF in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat“ wurde bereits über die Einschränkung der Zulassungspopulation auf Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) >70 mL/min Rechnung getragen. Auch hier wurden bei der Bewertung der patientenrelevanten Nebenwirkungen im Übrigen fälschlicherweise die unerwünschten Ereignisse betrachtet – berücksichtigt man ausschließlich die potentiell mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden Ereignisse, also die tatsächlichen Nebenwirkungen, zeigen sich die Vorteile von EVG/COBI/FTC/TDF noch einmal wesentlich deutlicher, dies im Übrigen bei beiden Effektschätzern fast gleichermaßen (Tabelle A 4 – der Übersichtlichkeit und Systematik halber wurden Gesamtraten und SOC's sowie zum besseren Vergleich mit der Nutzenableitung des IQWiG wurden die 96-Wochen-Daten dargestellt). Tabelle A 4: GS-US-236-0102: Darstellung und Bewertung der unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden, bezeichnet als Nebenwirkungen (Safety Analysis Set, Inzidenz >1%)	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																								
	<table><tr><th>Endpunkt Nebenwirkungen</th><th>EVG/COBI /FTC/TDF n=348</th><th>EFV/FTC/ TDF n=352</th><th>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß</th></tr><tr><td>Gesamtrate Nebenwirkungen</td><td>48,0%</td><td>67,9%</td><td>OR [95%-KI]: 0.44 [0.32, 0.59], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.71 [0.62, 0.81], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering</td></tr><tr><td>Schwerwiegende Nebenwirkungen</td><td>0,9%</td><td>2,0%</td><td>OR [95%-KI]: 0.43 [0.11;1,67], p=0,2223 POR [95%-KI]: 0.45 [0,13;1,57], p=0,2095 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.43 [0,11;1,66], p=0,2230 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt</td></tr><tr><td>Nebenwirkungen Grad 3-4</td><td>3,4%</td><td>4,8%</td><td>OR [95%-KI]: 0.70 [0.33, 1.50], p=0.3614 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.71 [0.35, 1.47], p=0.3618 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt</td></tr><tr><td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</td><td>28,4%</td><td>25,6%</td><td>OR [95%-KI]: 1.16 [0.83, 1.62], p= 0.3910 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 1.11 [0.87, 1.42], p= 0.3912 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt</td></tr><tr><td>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</td><td>18,7%</td><td>36,6%</td><td>OR [95%-KI]: 0.40 [0.28, 0.56], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.51 [0.39, 0.66], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich</td></tr></table>	Endpunkt Nebenwirkungen	EVG/COBI /FTC/TDF n=348	EFV/FTC/ TDF n=352	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß	Gesamtrate Nebenwirkungen	48,0%	67,9%	OR [95%-KI]: 0.44 [0.32, 0.59], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.71 [0.62, 0.81], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering	Schwerwiegende Nebenwirkungen	0,9%	2,0%	OR [95%-KI]: 0.43 [0.11;1,67], p=0,2223 POR [95%-KI]: 0.45 [0,13;1,57], p=0,2095 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.43 [0,11;1,66], p=0,2230 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	Nebenwirkungen Grad 3-4	3,4%	4,8%	OR [95%-KI]: 0.70 [0.33, 1.50], p=0.3614 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.71 [0.35, 1.47], p=0.3618 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28,4%	25,6%	OR [95%-KI]: 1.16 [0.83, 1.62], p= 0.3910 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 1.11 [0.87, 1.42], p= 0.3912 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	18,7%	36,6%	OR [95%-KI]: 0.40 [0.28, 0.56], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.51 [0.39, 0.66], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich	
Endpunkt Nebenwirkungen	EVG/COBI /FTC/TDF n=348	EFV/FTC/ TDF n=352	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß																							
Gesamtrate Nebenwirkungen	48,0%	67,9%	OR [95%-KI]: 0.44 [0.32, 0.59], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.71 [0.62, 0.81], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering																							
Schwerwiegende Nebenwirkungen	0,9%	2,0%	OR [95%-KI]: 0.43 [0.11;1,67], p=0,2223 POR [95%-KI]: 0.45 [0,13;1,57], p=0,2095 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.43 [0,11;1,66], p=0,2230 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt																							
Nebenwirkungen Grad 3-4	3,4%	4,8%	OR [95%-KI]: 0.70 [0.33, 1.50], p=0.3614 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 0.71 [0.35, 1.47], p=0.3618 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt																							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	28,4%	25,6%	OR [95%-KI]: 1.16 [0.83, 1.62], p= 0.3910 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 1.11 [0.87, 1.42], p= 0.3912 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt																							
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	18,7%	36,6%	OR [95%-KI]: 0.40 [0.28, 0.56], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.51 [0.39, 0.66], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich																							

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																				
	<table><tr><th>Endpunkt Nebenwirkungen</th><th>EVG/COBI /FTC/TDF n=348</th><th>EFV/FTC/ TDF n=352</th><th>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß</th></tr><tr><td>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</td><td>14,1%</td><td>30,4%</td><td>OR [95%-KI]: 0.38 [0.26, 0.55], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.46 [0.34, 0.63], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich</td></tr><tr><td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)</td><td>4,3%</td><td>17,3%</td><td>OR [95%-KI]: 0.21 [0.12, 0.39], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.25 [0.14, 0.43], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich</td></tr><tr><td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</td><td>6,6%</td><td>12,8%</td><td>OR [95%-KI]: 0.48 [0.29, 0.82], p= 0.0067 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering RR [95%-KI]: 0.52 [0.32, 0.84], p= 0.0071 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering</td></tr><tr><td>Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</td><td>2,9%</td><td>1,1%</td><td>OR [95%-KI]: 2.57 [0.80, 8.29], p= 0.1130 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 2.53 [0.80, 7.99], p= 0.1139 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt</td></tr></table>	Endpunkt Nebenwirkungen	EVG/COBI /FTC/TDF n=348	EFV/FTC/ TDF n=352	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	14,1%	30,4%	OR [95%-KI]: 0.38 [0.26, 0.55], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.46 [0.34, 0.63], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	4,3%	17,3%	OR [95%-KI]: 0.21 [0.12, 0.39], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.25 [0.14, 0.43], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	6,6%	12,8%	OR [95%-KI]: 0.48 [0.29, 0.82], p= 0.0067 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering RR [95%-KI]: 0.52 [0.32, 0.84], p= 0.0071 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering	Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	2,9%	1,1%	OR [95%-KI]: 2.57 [0.80, 8.29], p= 0.1130 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 2.53 [0.80, 7.99], p= 0.1139 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt	
Endpunkt Nebenwirkungen	EVG/COBI /FTC/TDF n=348	EFV/FTC/ TDF n=352	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Zusatznutzenableitung Wahrscheinlichkeit Ausmaß																			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	14,1%	30,4%	OR [95%-KI]: 0.38 [0.26, 0.55], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.46 [0.34, 0.63], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich																			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	4,3%	17,3%	OR [95%-KI]: 0.21 [0.12, 0.39], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich RR [95%-KI]: 0.25 [0.14, 0.43], p<0,00001 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlich																			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	6,6%	12,8%	OR [95%-KI]: 0.48 [0.29, 0.82], p= 0.0067 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering RR [95%-KI]: 0.52 [0.32, 0.84], p= 0.0071 Größerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: gering																			
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	2,9%	1,1%	OR [95%-KI]: 2.57 [0.80, 8.29], p= 0.1130 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt RR [95%-KI]: 2.53 [0.80, 7.99], p= 0.1139 Größerer/geringerer Schaden nicht belegt																			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinsichtlich der patientenrelevanten Nebenwirkungen zeigt sich somit jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Gesamtrate an Nebenwirkungen und den SOC's Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, sowie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei den Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen, bzw. größeren Schaden liegt nicht vor. Hinsichtlich der Belegstärke ist auf Basis der Daten zu den unerwünschten Ereignissen zudem davon auszugehen, dass die gepoolten 48-Wochen-Daten das Ergebnis mit höherer Ergebnissicherheit vollumfänglich bestätigen. Die Vorteile von EVG/COBI/FTC/TDF zeigen sich somit insgesamt sehr deutlich; diese berühren insbesondere die Nebenwirkungen, die für die Patienten besonders relevant sind: Vor allem dermatologische, psychiatrische und neurologische Nebenwirkungen führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten sowohl hinsichtlich seiner Funktionsfähigkeit als auch hinsichtlich seiner Lebensqualität. Derart beeinträchtigende Nebenwirkungen können die Therapieadhärenz negativ beeinflussen und somit das Risiko eines Therapieversagens mit Resistenzentwicklung und konsekutiver Krankheitsprogression erhöhen. Virologisches Versagen aufgrund von Resistenzentwicklung und nicht tolerierbarer Nebenwirkungen schränken	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in einer Indikation, die eine lebenslange tägliche Einnahme von Medikamenten erfordert, die verfügbaren Therapieoptionen ein. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Ableitung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung beider Untersuchungszeitpunkte mit besonderer Gewichtung der Daten zu Woche 48 aufgrund der höheren Ergebnissicherheit	
S. 5, Zeilen 36-39/ S. 6, Zeilen 1-3 S. 46, Zeile	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG führt aus, dass „bei Vorliegen mehrerer Untersuchungszeitpunkte die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten als sinnvoll erachtet wird, sofern diese Auswertung nicht durch zu viele Studienabbrecher maßgeblich verzerrt ist“ und referenziert mit einer Interpretation der EMA-Leitlinien, die zwar 48 Wochen für ausreichend hält, um eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich des virologischen Ansprechens gegenüber einem geeigneten Komparator zu zeigen, nichtsdestotrotz die Erhebung von Langzeitdaten empfiehlt. Da also „in der Indikation der längere Auswertungszeitpunkt bevorzugt würde“, wurden für die Nutzenableitung primär die Daten zu Woche 96 herangezogen, für den „allerdings nur Daten aus der Studie GS-US-236-0102 vorlagen“, und lediglich „bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Hinweises zusätzlich die Meta-Analyse aus den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 zum früheren Zeitpunkt herangezogen“, um bei Bestätigung die gefundenen Ergebnisse in ihrer	G-BA Position zu den Studien bzw. Auswertungszeitpunkten In die Bewertung wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104) mit einer randomisierten Behandlungsdauer von 96 Wochen bzw. 60 Wochen. Bei der Studie GS-US-236-0102 handelt es sich um eine Phase-III-Studie mit 707 randomisierten Patienten. In die Nutzenbewertung gingen die Ergebnisse der Interimsanalyse nach 48 bzw. 96 Wochen ein, da die Studie von 96 auf 192 Wochen ausgedehnt wurde (Amendement 2 zum Studienprotokoll am 19.01.2012) und dem zufolge zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Bei der Studie GS-US-236-0104 handelt es sich um eine doppelblinde Zulassungsstudie der Phase-II mit 71 randomisierten Patienten und einer Studiendauer von 96 Wochen, wobei nur die ersten 60 Behandlungswochen doppelblind unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden und in die Bewertung einfließen. In beiden Studien wurde das Kombinationsarzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
len 13- 24 S. 48, Zeilen 17- 22 S. 56, Zeilen 24- 33 S. 58, Zeilen 31- 36	Ergebnissicherheit heraufzustufen. Darüber hinaus poolt das IQWiG die 48-Wochen-Ergebnisse der Studie GS-US-236-0102 mit den 60-Wochen-Ergebnissen der Studie GS-US-236-0104, da ja „die Kombination der leicht unterschiedlichen Beobachtungszeiten [...] dabei nicht als problematisch anzusehen ist.“ Zudem wird vom IQWiG explizit darauf hingewiesen, dass die Daten aus der GS-US-236-0102 zu Woche 96 nicht mit der Studie GS-US-236-0104 gepoolt werden. <u>Position Gilead Sciences:</u> Ebenfalls nicht nachvollziehbar ist die alleinige Berücksichtigung der 96-Wochen-Daten trotz der geringeren Ergebnissicherheit im Vergleich zu den 48-Wochen-Daten: Das IQWiG selbst beschreibt die Meta-Analyse als „statistisches Verfahren, um im Rahmen einer systematischen Übersicht die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Ergebnissicherheit) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen“ [35] Für die 48-Wochen-Daten liegt eine Meta-Analyse aus zwei Studien vor – hinzu kommt, dass gerade die Studien S102 und S104 hinsichtlich ihrer Planung und Durchführung einen sehr hohen Grad an Übereinstimmung aufweisen und deswegen optimal für eine Meta-Analyse und so zur Erhöhung der Aussagekraft (Ergebnissicherheit)	direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil EFV/FTC/TDF, vergleichen

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	heit) im Sinne einer Replikation von Studienergebnissen aus unabhängigen Untersuchungen geeignet sind. Die Phase II Studie wurde als Prototyp der Phase III Studie geplant und trägt somit trotz ihrer kleineren Anzahl an Patienten zu einer uneingeschränkt hohen Aussagekraft im Rahmen der Meta-Analyse bei. Auch ist eine Beobachtungsdauer von 48 Wochen als vollkommen ausreichend anzusehen: In der Nutzenbewertung von Rilpivirin hat der G-BA der Bewertung des Zusatznutzens die Woche-48-Daten (Meta-Analyse von drei Studien) für die Zulassungspopulation zugrunde gelegt – die im schriftlichen Stellungnahme-Verfahren für die Zulassungspopulation vorgelegten Woche-96-Daten wurden dabei lediglich unterstützend berücksichtigt. Ebenso wie bei den berücksichtigten Morbiditätsendpunkten wurde hier also einmal mehr deutlich abweichend von den Nutzenbewertungsverfahren zu Eviplera und Edurant verfahren. Bei korrekter Interpretation der Leitlinien der EMA bestätigen diese ebenfalls die ausreichende Validität von 48-Wochen-Daten zur vergleichenden Bewertung zweier Regime. Dessen ungeachtet zieht das IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung zu EVG/COBI/FTC/TDF ohne Begründung („...wird jedoch die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten als sinnvoll erachtet...“) ausschließlich die Daten der Woche 96 heran. Hinsichtlich der Aids-definierenden Erkrankungen gab es weder in der korrekt gepoolten Analyse der 48-Wochen-Daten noch in den vom IQWiG gepoolten 48/60-Wochen-Daten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Armen. Darüber hinaus wurde das Peto-OR für Aids-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	definierende Ereignisse (CDC-C) Events verwendet – die IQWiG-Matrix (Schwellenwerte für Konfidenzintervalle) ist jedoch für den Effektschätzer RR hergeleitet. Methodisch ebenfalls nicht nachvollziehbar ist das Vorgehen des IQWiG im Hinblick auf die Untersuchungszeitpunkte für die Meta-Analysen: Das IQWiG poolt im Gegensatz zum pU, der die verschiedenen Erhebungszeitpunkte methodisch korrekt getrennt präsentiert, die Ergebnisse der Studien zu den Wochen 48 und 60 – begründet mit: „Die Kombination der leicht unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird dabei nicht als problematisch angesehen.“ Darüber hinaus werden vom IQWiG keine Gründe genannt oder adäquate wissenschaftliche Untersuchungen zitiert, die dieses Vorgehen rechtfertigen würden. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Daten zwischen Woche 48 und Woche 60 so homogen sind, dass man sie, ohne das Ergebnis zu beeinflussen, poolen kann. Ergebnisse können nur dann gepoolt werden, wenn hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier: Untersuchungszeitpunkt) beeinflusst werden. Interessanterweise hat das IQWiG bei seiner Argumentation hinsichtlich der Nicht-Akzeptanz der Übertragbarkeit der Daten primär argumentiert, dass „nicht hinreichend und sicher nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier: Vorbehandlung) beeinflusst werden“ – und wendet hier die gleiche Logik eben	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht an. Folgt man im Übrigen der IQWiG-Argumentation, dass ein Behandlungszeitraum von immerhin drei Monaten als unproblematisch angesehen wird, ist nicht nachvollziehbar, aus welchem Grund das IQWiG bei geringerer Ergebnissicherheit explizit nur die 96-Wochen-Daten mit Verweis auf den längeren Behandlungszeitraum heranzieht: Wenn drei Monate ohne zugrundeliegenden Evidenz als „leicht unterschiedlich“ angesehen werden, könnte dies schlussendlich auch für sechs Monate gelten. Ebenfalls nicht nachvollziehbar ist die einseitige und inkonsistente Berücksichtigung des Untersuchungszeitpunktes Woche 48/60: Während die Bestätigung eines zu Woche 96 gefunden Effektes durch Woche 48/60 zu einer Heraufstufung der Wahrscheinlichkeit führt, hat eine Nicht-Bestätigung eines zu Woche 96 gefundenen Effekts keinerlei Auswirkung. Zusammenfassend ist die methodische Herangehensweise des IQWiG hinsichtlich des Beobachtungszeitraums nicht schlüssig und damit nicht nachvollziehbar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Meta-Analyse der Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 zu Woche 48 (nicht Woche 48 und Woche 60) • Zusätzliche vollumfängliche Berücksichtigung des 48-Wochen-Auswertungszeitpunktes bei der Nutzenableitung	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7, Zeilen 25-30 S. 8, Zeilen 19-24 S. 28, Zeilen 33-38/ S. 29, Zeile	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG konstatiert für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen, ein größerer/geringerer Schaden sei nicht belegt, da sich zwar zu beiden Untersuchungszeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, der gemessene Effekt dabei „allerdings nur geringfügig war“. Im Hinblick auf die SOC Erkrankungen des Nervensystems und Hautausschläge leitet das IQWiG in beiden Fällen einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ab. Das IQWiG kritisiert, dass der pU „als Effektmaß für binäre Variablen das Odds Ratio verwendet“ und gibt ohne weitere Begründung an, dass „die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf dem Effektmaß relatives Risiko basiert“. <u>Position Gilead Sciences:</u> Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt durch den G-BA. Dieser empfiehlt in der Nutzenbewertung explizit das Odds Ratio für binäre Variablen (siehe 4.2.5.3 Meta-Analysen). Die Verwendung von Odds Ratios als Effektmaß für binäre Variablen wird somit als adäquat und valide erachtet. Damit ist für die SOC Erkrankungen des Nervensystems ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten (der sich zu Woche 48 und zu Woche 96 zeigt), desgleichen ist ein Beleg für einen be-	Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Schlaflosigkeit, abnorme Träume) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
len 1-8, 13, 21 S. 34, Zeilen 25- 28 S. 48, Zeilen 17- 22	trächtlichen Zusatznutzen für die Hautausschläge (PT) abzuleiten (ebenfalls zu Woche 48 und 96). Für den patientenrelevanten Endpunkt psychiatrische Erkrankungen ergibt sich ebenfalls ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Woche 48 und 96). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Generelle Berücksichtigung der Odds Ratios für die Nutzenableitung im vorliegenden Dossier und entsprechende Zusatznutzenableitung. • Ableitung eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Woche 48 und 96) für: - o Erkrankungen des Nervensystems (SOC) - o Psychiatrische Erkrankungen (SOC) - o Hautausschläge (PT) • Angleichung der IQWiG-Methodik zu den binären Variablen an die Vorgaben des G-BA	
S. 27, Zeilen 15-	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG schließt den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus der Nutzenbewertung aus, „da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind“. Darüber hinaus sieht das IQWiG die Ergeb-	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
17 S. 53, Zeilen 35- 38	nisse dieses Endpunktes als nicht interpretierbar: „Bei fast allen Patienten in beiden Gruppen trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Das Ergebnis dieses Endpunktes ist nicht interpretierbar.“ <u>Position Gilead Sciences:</u> Mit dem Ausschluss des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse weicht das IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung erneut von seinem bisherigen Vorgehen zur Nutzenbewertung ab. Die Operationalisierung des Endpunktes entspricht dem allgemeinen Vorgehen bei der Durchführung klinischer Studien. Die Patientenrelevanz wurde auch bei früheren Nutzendossiers nicht in Frage gestellt. Auch die Aussage, dass das Ergebnis des Endpunktes aufgrund der hohen Ereignisrate nicht interpretierbar ist, ist nicht nachvollziehbar: Weder Ereignisraten als solche noch der Unterschied oder Nicht-Unterschied zwischen zwei Armen stellen einen Grund für den Ausschluss eines Endpunkts dar. Die Berechnung des Behandlungseffektes und des p-Wertes zum Zeitpunkt 96 Wochen (Studie 102) ist im Modul 4A auf Seite 125 des eingereichten Dossiers dargestellt (OR [95%-KI]: 0,90 [0,38;2,14], p=0,8041). Zwischen den beiden Behandlungen besteht somit kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch zum Zeitpunkt 48 Wochen, für den die gepoolten Ergebnisse der Studie 102 und der Studie 104	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)																																																								
	vorlagen (erhöhte Ergebnissicherheit), zeigt die durchgeführte Meta-Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (siehe Modul 4A, Seite 129) <table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Stribild</th><th colspan="2">Atripla</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Odds Ratio</th><th colspan="2">Odds Ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Random, 95% CI</th><th>M-H, Random, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>102</td><td>327</td><td>348</td><td>334</td><td>352</td><td>85.7%</td><td>0.84 [0.44, 1.60]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>104</td><td>44</td><td>48</td><td>20</td><td>23</td><td>14.3%</td><td>1.65 [0.34, 8.07]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>396</td><td></td><td>375</td><td>100.0%</td><td>0.92 [0.51, 1.68]</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total events</td><td>371</td><td></td><td>354</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.60, df = 1 (P = 0.44); I² = 0% Test for overall effect: Z = 0.26 (P = 0.80) Abbildung 4: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TDF versus EFV/FTC/TDF (Woche 48, REM, OR) <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einschluss des Endpunktes „Gesamtrate unerwünschte Ereignisse“	Study or Subgroup	Stribild		Atripla		Weight	Odds Ratio		Odds Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	102	327	348	334	352	85.7%	0.84 [0.44, 1.60]				104	44	48	20	23	14.3%	1.65 [0.34, 8.07]				Total (95% CI)		396		375	100.0%	0.92 [0.51, 1.68]				Total events	371		354							
Study or Subgroup	Stribild		Atripla		Weight	Odds Ratio		Odds Ratio																																																		
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																			
102	327	348	334	352	85.7%	0.84 [0.44, 1.60]																																																				
104	44	48	20	23	14.3%	1.65 [0.34, 8.07]																																																				
Total (95% CI)		396		375	100.0%	0.92 [0.51, 1.68]																																																				
Total events	371		354																																																							
S. 55, Zeilen 22-28	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG schließt die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort nicht in die Nutzenbewertung ein. „Zwar kommen Ereignisse aus dieser SOC im Zusammenhang mit der Behandlung häufig vor (insbesondere der PT Fatigue), allerdings sind damit keine speziellen Risiken verbunden, die sich beispielsweise als Warnhinweise in der jeweiligen Fachinformation wiederfinden	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung																																																								

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	würden. Auch sind die entsprechenden PTs selten schwerwiegend. Eine gesonderte Betrachtung der SOC erscheint daher nicht notwendig.“ <u>Position Gilead Sciences:</u> Die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ist als patientenrelevant zu erachten und muss demzufolge in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. In der SOC sind PTs enthalten, die – ja auch nach eigener Angabe des IQWiG - sehr häufig auftreten und auf das Wohlbefinden des Patienten einen direkten Einfluss haben. Die tatsächliche Patientenrelevanz von Ereignissen wie beispielsweise Brustschmerzen oder Pyrexie für die betroffenen Patienten kann nicht vom IQWiG in Frage gestellt werden. Darüber hinaus entbehrt der Ausschluss von Endpunkten auf Basis des Schweregrades der Ereignisse nicht nur jeglicher Grundlage, sondern schafft vielmehr eine Schieflage in der Nutzenbewertung. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Einschluss der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Woche 48 und Woche 96)	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Zeilen 1-9 S. 11, Zeilen 6-14 S. 64, Zeilen 16-35	<u>Anmerkung:</u> Auf Basis von klinischen Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten hat EMA für EVG/COBI/FTC/TDF sowohl die Zulassung für nicht-vorbehandelte Patienten, als auch die Zulassung für die Patienten erteilt, die keine Resistenzen gegen einen der drei enthaltenen antiretroviralen Substanzen aufweisen. Entgegen der regulatorischen Betrachtung folgt das IQWiG dieser Vorgehensweise nicht und erklärt, dass die Daten nicht von den nicht-vorbehandelten auf die vorbehandelte Patientenpopulation übertragen werden können, da „Endpunktspezifische Effektvariationen in beide Richtungen denkbar sind“ und „nicht hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier Vorbehandlung) beeinflusst werden.“ <u>Position Gilead Sciences:</u> Bei den Therapieprinzipien der antiretroviralen Therapie (ART) gilt es als generelles Ziel der Therapie, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung zu reduzieren. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der ART und eine dauerhafte Suppression der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/mL können	Für die Patientengruppe der vorbehandelten Patienten lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) ist daher für diese Population nicht belegt. Die im Rahmen der Zulassung vorgenommene Übertragung der Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten auf bereits antiretroviral vorbehandelte Patienten ist für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht geeignet.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern [36] Grundsätzlich unterscheidet man in der ART zwei Patientenpopulationen, für die die übergeordneten Therapieprinzipien (dauerhafte Hemmung der Replikation und virale Suppression auf <50 Kopien/mL) gleichermaßen gültig sind: 1. Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten) 2. Patienten, die antiretroviral behandelt werden (vorbehandelte Patienten) In den Empfehlungen zur Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten wird in allen nationalen und internationalen Leitlinien zwischen zwei Subpopulationen, bzw. Indikationen zur Umstellung unterschieden [36-40]: • Supprimierte Patienten: Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Therapievereinfachung und Unterstützung, bzw. Verbesserung der Adhärenz • Patienten von mit virologischem Versagen: Umstellung aufgrund des virologischen Versagens und konsekutiver Virämie Diese Unterscheidung ergibt sich aus dem entscheidenden Kriterium, das die Grundvoraussetzung für die virologische Wirksamkeit einer ART darstellt: dem Vorliegen Resistenz-assoziiierter Mutationen ge-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gen die einzusetzenden Substanzen. Die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Resistenz-assoziierten Mutationen ist von elementarer Bedeutung: Ein vorbehandelter Patient, dessen Virus keine Resistenz-assoziierten Mutationen gegen antiretrovirale Substanzen aufweist, entspricht hinsichtlich des Resistenz-Status einem nicht-vorbehandelten Patienten. Damit ist dieser Patient im Hinblick auf die entsprechenden antiretroviralen Substanzen als funktionell nicht-vorbehandelt zu definieren - womit beide Populationen (nicht-vorbehandelt und vorbehandelt ohne Resistenzen) als gleichgestellt zu betrachten sind. Vor dem Hintergrund der Gleichstellung der Population können klinische Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten somit auf vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen extrapoliert und damit übertragen werden [41]. Die Rationale der Übertragbarkeit klinischer Daten von nicht-vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, lässt sich zudem wie folgt belegen: 1. Die DHHS-Leitlinien führen in den Empfehlungen zur Umstellung supprimierter Patienten explizit aus: „Für Regime, die zur Therapievereinfachung eingesetzt werden, sollte grundsätzlich eine hohe Wirksamkeit bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden sein, oder es sollte für den Patienten	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anhand seiner individuellen Vorbehandlung und seines Resistenzprofils eine hohe Wirksamkeit vorhergesagt werden können“ [38]. Gemäß der DHHS-Leitlinie ist somit davon auszugehen, dass die nachgewiesene Wirksamkeit eines antiretroviralen Regimes bei nicht-vorbehandelten Patienten auf suppressierte vorbehandelte Patienten extrapoliert und damit übertragen werden kann. 2. Die Übertragbarkeit der Daten ist hinsichtlich der Wirksamkeit und des Verträglichkeitsprofils auch rein mechanistisch und zwar sowohl pharmakologisch als auch biologisch nachvollziehbar: Eine Initialtherapie muss ausreichend virologisch wirksam sein, um das Virus erfolgreich zu kontrollieren und die Ausgangsviruslast unabhängig von ihrer Höhe (etwa 50% der Patienten weisen eine Ausgangsviruslast von >100.000 Kopien/mL auf) unter die Nachweisgrenze zu senken. Antiretrovirale Therapieregime, die zur Umstellung suppressierter Patienten eingesetzt werden, müssen hingegen lediglich ausreichend virologisch wirksam sein, um die Viruslast unter der Nachweisgrenze zu halten. Entsprechend muss die virologische Potenz einer antiretroviralen Initialtherapie mindestens so hoch sein wie die eines Regimes, auf das ein suppressierter Patient umgestellt wird. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass klinische Daten zur virologischen Wirksamkeit, die bei nicht-vorbehandelten Patienten erhoben werden, direkt auf die Umstellung vorbehandelter Patienten extrapolierbar sind, sofern diese keine Resistenzen gegen die Substanzen auf-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weisen. Unter Therapie auftretende Nebenwirkungen sind primär Substanz- und nicht Virus-assoziiert, woraus schlussgefolgert werden kann, dass die Höhe der Viruslast zu Beginn einer bestimmten Therapie keinen Einfluss auf die auftretenden Nebenwirkungen hat. Entsprechend wird auch im Bericht zum Sicherheitsprofil in den Fachinformationen [23-25, 27-30, 42-62] zu den verschiedenen antiretroviralen Substanzen nicht zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten unterschieden – ganz im Gegenteil beruht das in den Fachinformationen berichtete Sicherheitsprofil stets auf Basis des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms. 3. Die EMA hat für EVG/COBI/FTC/TDF sowohl die Zulassung für nicht-vorbehandelte Patienten, als auch die Zulassung für die Patienten erteilt, die keine Resistenzen gegen einen der drei enthaltenen antiretroviralen Substanzen aufweisen. Da diese Zulassung ausschließlich auf Basis von klinischen Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten eingereicht wurde, muss geschlussfolgert werden, dass die EMA die beiden Population auf Basis der dargestellten wissenschaftlichen Rationale funktionell gleichgestellt und die Daten entsprechend extrapoliert hat. Dies bestätigt sich durch die aktuellen EMA-Guidelines zu HIV, die am 30. September 2013 veröffentlicht wurden [17] – hierin löst sich die EMA nunmehr vollständig vom Behandlungsstatus und legt	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Zulassungen antiretroviraler Substanzen allein den Resistenzstatus zugrunde: „In contrast with the approach taken in EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev2 this revision defines trial populations according to documented viral resistance rather than treatment histories. In this guidance document, the term treatment naïve refers to patients who have not previously received antiretroviral therapy, and who are infected with HIV without mutations conferring drug resistance in their major viral populations, as determined by standard genotypic assays (i.e. virus that is predicted to be fully susceptible). The term treatment experienced is not used in this revision since it does not adequately define a patient population that is harbouring drug-resistant viruses. Instead, the focus is on the evaluation of the in-vitro and in-vivo activity of a new agent against HIV, including virus with demonstrated resistance that is relevant to the class to which the new agent belongs.” 4. Des Weiteren klar unterstützt wird die Schlussfolgerung auch durch ein von der EMA erstelltes Konzeptpapier zur Extrapolation von klinischen Daten [41]: Die angestrebte Extrapolation ist definiert als Deduktion von Studienergebnissen in bestimmten Subpopulation (Quellenpopulation) auf andere Subpopulationen (Zielpopulation) – analog gilt dies für verwandte Erkrankungen oder Substanzen. Zielsetzung der Extrapolation von Daten ist zum einen die Reduktion des Bedarfs der zusätzlichen Datengenerierung für die Zielpopulation, und zum anderen die Vermeidung	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dung unnötiger Studien und Allokation von Ressourcen in die klinischen Studien, die tatsächlich notwendig sind. Grundvoraussetzung für die Übertragbarkeit ist eine pharmakologische und biologische Rationale, die für Quellen- und Zielpopulation anhand von Erkrankung, Medikation (Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) sowie Anwendbarkeit von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten bewertet werden sollte [41]. Für die beiden hier vorliegenden Populationen der nicht-vorbehandelten Quellenpopulation und der Zielpopulation von Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen, zeigt sich die geforderte pharmakologische und biologische Rationale deutlich bei der vollständigen Übereinstimmung der genannten Parameter. Vor diesem Hintergrund ist mit Erteilung der Zulassung also davon auszugehen, dass die Europäische Zulassungsbehörde die Übertragbarkeit der Daten von den nicht-vorbehandelten Patienten auf die vorbehandelten Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen als gegeben ansieht. Einen weiteren Beleg für die Übertragbarkeit der Daten ist das am 19. September 2013 erteilte positive CHMP-Votum für Elvitegravir (Vitekta®) [63]: Auf Basis einer Studie bei vorbehandelten Patienten (GS-US-183-0145) [64, 65] wurde die Indikation festgelegt auf: "Vitekta wird gleichzeitig mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor und anderen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, bei denen HIV-1 keine	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen Elvitegravir assoziiert sind.“ Damit überträgt die EMA nicht nur Daten von nicht-vorbehandelten auf vorbehandelte Populationen, sondern auch vice versa, und bestätigt damit einmal mehr, dass der Resistenzstatus das primär relevante Kriterium für die Therapieauswahl darstellt. In logischer Konsequenz bedeutet die dargestellte grundsätzliche Übertragbarkeit der Daten, dass auch ein in den klinischen Studien zu nicht-vorbehandelten Patienten gefundener Zusatznutzen auf die vorbehandelte Patientenpopulation, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, zu übertragen ist. Die Vorgehensweise des IQWiG hat eine klare politisch-rechtliche Dimension sowohl für dieses als auch für zukünftige Verfahren: Wenn die EMA die Daten der therapienaiven Patienten als übertragbar auf die vorbehandelten Patienten ansieht, dann ist das IQWiG aufgrund der Vorgehensweise der arzneimittelrechtlichen Bewertung nicht dazu berechtigt, die Übertragbarkeit dieser Daten zu negieren. Das IQWiG hätte sich also mit der Übertragbarkeit der Daten beschäftigen müssen. Dies ist jedoch nicht geschehen. Maßgeblich für die Entwicklung des klinischen Programms mit der Zielsetzung einer Zulassung ist die Europäische Zulassungsbehörde	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	– folgerichtig werden Zulassungsstudien entsprechend der Europäischen Guidelines durchgeführt und werden die Zulassungsstudien, die von der EMA als nicht notwendig erachtet werden, nicht mehr durchgeführt. Bei einer Nicht-Anerkennung der Extrapolation der Daten durch das IQWiG würde das zwangsläufig dazu führen, dass für einen gegebenenfalls größten Teil der Zulassungspopulation kein Zusatznutzen per se zu erreichen ist – das widerspräche der Zielsetzung des Nutzenbewertungsverfahrens im Sinne des Gesetzes. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Übertragung der Ergebnisse der klinischen Daten und damit Übertragung des Zusatznutzens von der nicht-vorbehandelten auf die vorbehandelte Patientenpopulation.	
S. 4, Zeilen 16-20 S. 10,	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG vermerkt, dass der pU für nicht-vorbehandelte Patienten der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie • NNRTI (Efavirenz) + 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) folgt, allerdings zusätzlich auf Ergebnisse zu abweichenden Vergleichstherapien • Geboosterte PI (Atazanavir oder Darunavir, jeweils geboostert	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeilen 18-23/ S. 11, Zeilen 1-2 S. 44, Zeilen 13-21/ S. 45, Zeilen 1-2	mit Ritonavir) + 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) und • INI (Raltegravir) + 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) verweist, da „er diese gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als nicht unterlegen betrachtet“. In Abschnitt 4.2.1 und Abschnitt 4.2.2 des Dossiers gibt der pU laut IQWiG explizit an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G BA zu folgen und darüber hinaus andere Vergleichstherapien ausdrücklich aus der Nutzenbewertung auszuschließen (Modul 4A, Tabelle 4-2, S. 34). Entgegen dazu stelle der pU in Abschnitt 3.1.2 des Dossiers dar, dass er eine Ausweitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um weitere antiretrovirale Wirkstoffe als sinnvoll erachtet. Hierfür wurden keine Daten in Modul 4A vorgelegt. Die ergänzenden Analysen zu den weiteren Vergleichstherapien, die der pU im Modul 5 des Dossiers präsentiert, werden vom IQWiG nicht betrachtet. <u>Position Gilead Sciences:</u> Im Rahmen des gesamten Verfahrens hat Gilead Sciences konsistent darauf hingewiesen, dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis in der antiretroviralen Therapie aus der Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI + 3. Partner besteht; dieser umfasst die Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI + NNRTI und zwei NRTI + PI und zwei NRTI + INI. Die zweckmäßige	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichstherapie ist somit entsprechend aus Vertretern aller drei Regime zu wählen. Modul 4A1 umfasste den Vergleich EVG/COBI/FTC/TDF gegen EFV/FTC/TDF. Die von Gilead Sciences ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapien angesehenen Substanzen Atazanavir/r und Raltegravir (jeweils in Kombination mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil) im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF wurden entsprechend in den Modulen 4A2 und 4A3 präsentiert. Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 29. Mai 2013 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten wurde aus Zeitgründen auch über die Vollständigkeit gesprochen (das Dossier lag dem G-BA bereits zur Vollständigkeitsprüfung vor). In diesem Gespräch erging vom G-BA die explizite mündliche Aufforderung an Gilead Sciences, die „abweichenden“ zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht im Dossier darzustellen, da „diese nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen“, sondern die berichteten Daten in Modul 5 zu verschieben. Im Rahmen der Prüfung auf formale Vollständigkeit wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass die zusätzlichen Module 4A1, 4A2, 4A3 nicht der Vorgabe entsprechen. Der Aufforderung des G-BA folgend wurden die kompletten Datenanalysen gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Atazanavir/r und Raltegravir (jeweils in Kombination mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil) aus Modul 4A2 und 4A3 nicht in Modul 4A aufgenommen, sondern als Referenzen in Modul 5	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hinterlegt; zudem finden sich die Datenanalysen vollständig im Modul 4B. Im Dossier wird nicht nur darauf hingewiesen, dass diese Vergleiche generell zu berücksichtigen sind, sondern sie werden an diversen Stellen in Modul 4A entsprechend zitiert und gleichberechtigt für die Nutzenableitung herangezogen. Entsprechend werden auch keine „anderen Vergleichstherapien ausdrücklich aus der Nutzen-bewertung ausgeschlossen“ – die vom IQWiG angeführte Tabelle 4-2 auf Seite 34 des Moduls 4A umfasst lediglich die Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF gegen EFV/FTC/TDF, die naturgemäß keine andere Vergleichstherapie umfassen kann. Zudem vermerkt Gilead Sciences nachweislich an keiner Stelle, dass diese Vergleichstherapien gegenüber der zVT des G-BA als „nicht unterlegen“ betrachtet werden. Vielmehr legt Gilead Sciences in Modul 3A Abschnitt 3.1 einmal mehr ausführlich dar, dass in der Indikation HIV kein substanzspezifischer Therapiestandard existiert, sondern dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis in der antiretroviralen Initialtherapie aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI mit einer 3. Substanz entweder aus der Substanzklasse der NNRTI oder der PI oder der INI (3. Partner) besteht. Trotz des vom G-BA vorgegebenen Transfers der Datenanalysen zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF zu den weiteren zweckmäßigen Vergleichstherapien ATV/r+FTC/TDF und RAL+FTC/TDF in	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Modul 5 liegen die Daten (im Übrigen auch in Modul 4B) adäquat aufbereitet vor und können entsprechend für die Nutzenbewertung herangezogen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Gleichberechtigte Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapien EFV/FTC/TDF, ATV/r+FTC/TDF und RAL+FTC/TDF bei der Gesamtnutzenableitung und Nutzenbewertung	
S. 5, Zeilen 11-18 S. 11, Zeilen 16-23	<u>Anmerkung:</u> In den Augen des IQWiG schränkt der pU, obwohl er angibt, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, in Modul 4B die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie bei vorbehandelten Patienten auf wenige Therapieregime ein (EFV/FTC/TDF bzw. ATV/r+FTC/TDF bzw. RAL+FTC/TDF). Für das IQWiG ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in den vom pU vorgelegten Studien nicht umgesetzt. Das IQWiG führt an, dass es sich bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine patientenindividuelle Therapie handelt, und „eine Einschränkung auf wenige Wirkstoffe nicht sinnvoll ist, da individuelle Kriterien ggf. eine von der Präspezifizierung abweichende Therapie notwendig machen“. Des Weiteren operationalisiert laut IQWiG der pU die zweckmäßige	Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(en) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind alle infrage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßig.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 63, Zeilen 3-18 S. 71, Zeilen 17-26 S. 72, Zeilen 15-25	Vergleichstherapie in Modul 3B anhand von zehn „repräsentativen“ Regimen bzw. nur zehn möglichen 3. Partnern - einerseits ohne Belege dafür, dass FTC/TDF „bei nahezu 75% aller Patienten bei der Umstellung Verwendung findet“, und andererseits ohne Verordnungsdaten zu diesen 3. Partnern. <u>Position Gilead Sciences:</u> Repräsentativität der 3 ausgewählten Regime für die Nutzenbewertung (Modul 4B) Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten stellt laut G-BA eine „individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen dar“ [66]. Entsprechend der Formulierung umfasst diese zweckmäßige Vergleichstherapie alle Regime, die bei der Umstellung einer antiretroviralen Therapie eingesetzt werden. Da es sich bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine patientenindividuelle und entsprechend nicht substanzspezifizierte Therapie mit einer großen Anzahl möglicher Regime handelt, hat Gilead Sciences im Dossier drei für den allergrößten Teil der Umstellungs-Population repräsentative Regime nach folgenden Krite-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 73, Zeilen 1-7	rien festgelegt und dies detailliert ausgeführt: <i>Substanzklassenkombination</i> - Die Betrachtung des gesamten Marktes aller antiretroviral behandelten Patienten zeigt, dass insgesamt >80% der Patienten mit einer Kombination aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Partner, primär aus der Klasse der INI, PI oder NNRTI, behandelt werden (Quelle: IMS LRX-Tracker Q2-2013 (basierend auf GKV-Verordnungen)). - Aktuelle Daten zeigen, dass auch nach Switch ca. 90% der Patienten auf einer Dreifachtherapie basierend auf einem dritten Partner aus der Klasse der INI, der PI oder der NNRTI verbleiben: Daten aus der klinischen Praxis zu frühen Umstellungen – konkret Umstellungen der Initialtherapie - liefert eine aktuelle Publikation der ART-CC (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration) [67], einer Kollaboration von Kohorten-Studien aus Europa und Nordamerika. Gemäß der ART-CC, die mit dem Ziel der Untersuchung der Prognose von Patienten unter Initialtherapie ins Leben gerufen wurde. Insgesamt 21.801 Patienten mit einem Follow-Up von 28 Monaten (Median; [Interquartilsabstand (IQR) 14–45]; 55.941 Patientenjahre) wurden in die Analyse eingeschlossen. Insgesamt wechselten 8.786 (40%) Patienten während des Beobachtungszeitraums ihre Initialtherapie, 2.346 (11%) Patienten unterbrachen ihre Therapie und 427 (2,0%) Patienten verstarben. Von den Patienten, die ihre Initialtherapie	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	veränderten, wechselten 4.983 (57%) Patienten innerhalb der Substanzklasse, bei 2.673 (30%) Patienten fand ein Wechsel der Substanzklasse statt, und 1.130 (13%) wechselten auf ein Nicht-Standard-Regime – insgesamt 7.656 (87%) der Patienten blieben damit auf einer Standard-Dreifachtherapie aus NRTI-Backbone und 3. Partner. Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Die Gründe für einen Therapiewechsel lagen bei 4.999 (23%) der Patienten vor: Der Hauptgrund waren Nebenwirkungen (40%), während virologisches Versagen selten war (8%). → Damit kann eindeutig davon ausgegangen werden, dass >80% aller Patienten auf eine Dreifachtherapie, bestehend aus 2 NRTI und einem 3. Partner primär aus der Klasse der PI, der INI oder der NNRTI, umgestellt werden. <i>Substanzkombinationen</i> Der mit großem Abstand am häufigsten eingesetzte Backbone ist FTC/TDF, der bei nahezu 75% aller Patienten bei der Umstellung Verwendung findet. Zusätzlich zu den bereits vorgelegten Verordnungsdaten kann dies mit dem Arzneiverordnungsreport 2013 zweifelsfrei belegt werden [68]: Während im Jahr 2012 insgesamt 7,2 Millionen Tagesdosen Truvada verordnet wurden, finden sich für Kivexa lediglich 1,7 Millionen Tagesdosen und für Combivir nur mehr 0,9 Millionen Tagesdosen – der Truvada-Anteil an den Tagesdosen liegt somit bei 73,47%, und damit bei den beschrie-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	benen nahezu 75%. • EFV (NNRTI) und ATV/r (PI) gehören jeweils zu den am häufigsten verwendeten Vertretern ihrer Klasse; RAL ist der einzige Vertreter der INI – dies wurde vom IQWiG nicht diskutiert und bleibt damit auch hier unkommentiert. → Damit können diese Substanzen stellvertretend für ihre jeweilige Substanzklasse untersucht und in Verbindung mit FTC/TDF als repräsentative Regime bei der Umstellung von vorbehandelten Patienten angesehen werden. Hinzu kommt, dass EVG/COBI/FTC/TDF selbst eine FTC/TDF-haltige Dreifachkombination darstellt, die zulassungsgemäß nicht mit anderen antiretroviralen Substanzen kombiniert werden darf – legt man also die Zulassung als das erste Kriterium der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde, so muss davon ausgegangen werden, dass die individualisierte Therapie ebenfalls eine Dreifachkombination aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Partner darstellt. Zusammengefasst kann hier somit sehr wohl davon ausgegangen werden, dass eine Individualisierung der Therapie mit den drei von Gilead Sciences in Modul 4B im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF präsentierten Regimen für den allergrößten Teil der vorbehandelten Patienten erfolgen kann. Es ist an dieser Stelle ebenfalls festzuhalten, dass eine umfassende und komplette Darstellung einer antiretroviralen individualisierten,	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßigen Vergleichstherapie, so wie vom IQWiG gefordert, generell, und speziell im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, nicht umsetzbar ist: • Im Bereich der NRTI liegen mit FTC/TDF, 3TC/ABC und 3TC/AZT drei fixkombinierte Backbones vor, hinzu kommen sieben Einzelsubstanzen – unter Ausschluss der nicht-empfohlenen Substanzen (z. B. d4T) und Substanzkombinationen (z. B. FTC/3TC) sind somit neun verschiedene Backbones grundsätzlich möglich. • Im Bereich der NNRTI liegen mit NVP und EFV zwei Substanzen für eine Dreifachtherapie vor, hinzukommen sechs PI (ATV/r, DRV/r, LPV/r, fAPV/r, TPV/r und SQV/r – medizinisch obsolete Substanzen wurden ausgeschlossen), ein INI (RAL) und zwei Entry-Inhibitoren (MVC, T-20) - so dass im Bereich der 3. Partner insgesamt elf potentielle Kombinationspartner vorliegen. • Allein innerhalb einer klassischen Dreifachtherapie sind somit theoretisch insgesamt rund 100 Therapiekombinationen möglich. Berücksichtigt man zusätzlich, dass ETV zulassungs-gemäß nur in Kombination mit einem geboosterten PI/r eingesetzt werden darf, sowie den Einsatz von NRTI-freien Zweifach- und Dreifachkombinationen aus den unterschiedlichen Substanzen, steigt die Anzahl potentiell möglicher Kombinationen auf mehrere Tausend an.	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vor diesem Hintergrund steht außer Frage, dass eine multinationale und multizentrische RCT, die einen Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF mit allen möglichen individuellen Therapien erlauben würde und auch für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet wäre, nicht realisierbar ist. Insofern muss bei fehlender Spezifizierbarkeit einer einzelnen bestimmten Vergleichstherapie eine repräsentative Auswahl herangezogen werden, um dem pharmazeutischen Unternehmer grundsätzlich die Möglichkeit zu geben, einen Daten-basierten Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel generieren zu können. Würde man der Argumentation des IQWiG, dass eine Einschränkung auf repräsentative Regime nicht möglich ist, folgen, würde dies bedeuten, dass die Ableitung eines Zusatznutzens für eine „individualisierte Therapie“ und analoge, nicht substanzspezifizierte Festlegungen, von vornherein generell unmöglich ist – dies ist mit der gesetzlich festgelegten Zielsetzung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht vereinbar: Durch das AMNOG-Verfahren soll ein Ausgleich der Interessen der Versichertengemeinschaft mit den Interessen des pharmazeutischen Unternehmers herbeigeführt werden (BT-Drs. 17/2413, S. 32 [69]). Der Gesetzgeber hat daher seiner Erwartung Ausdruck gegeben, dass dadurch den Beteiligten die geeigneten Bedingungen geboten werden, um an fairen Verhandlungen zu fairen Preisen zu gelangen (BT-Drs. 17/10156, S. 84 [13]).	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Übrigen wurde für die nicht-vorbehandelten Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie aus EFV in Kombination mit 3TC/ABC oder FTC/TDF festgelegt – dies obwohl mit diesem Regime in der Initialtherapie aufgrund des Nebenwirkungsprofils maximal 70% aller Patienten behandelt werden könnten, und auf die gemäß aktueller Verordnungsdaten derzeit nur etwa 14% der nicht-vorbehandelten Patienten überhaupt eingestellt werden (Quelle: IMS LRX–Tracker Q2-2013 (basierend auf GKV-Verordnungen)). Keine Therapie – auch nicht der Therapiestandard – ist tatsächlich für 100% der zugelassenen Population geeignet. Insofern stellen Therapiestandard und damit die zweckmäßige Vergleichstherapie generell nur eine Annäherung dahingehend dar, dass der allergrößte Teil der Patienten mit dieser Therapie behandelt werden könnte. Wenn das laut G-BA für die antiretrovirale Initialtherapie für EFV in Kombination mit 3TC/ABC oder FTC/TDF gültig ist, dann muss dies auch für die nachweislich repräsentativen Regime (EFV, ATV/r und RAL, jeweils in Kombination mit FTC/TDF) im Hinblick auf den Switch gültig sein. Zusammenfassend bedeutet die Festlegung einer individualisierten antiretroviralen Vergleichstherapie generell, dass bei der Vielzahl der Kombinationsmöglichkeiten der ART nicht alle möglichen Regime umfassend dargestellt werden können und auf eine nachweislich repräsentative Auswahl zurückzugreifen sein muss. Ansonsten werden eben nicht die geeigneten Bedingungen geboten, um zu fairen	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verhandlungen und fairen Preisen zu gelangen. Darstellung weiterer Regime (Modul 3B) Gilead Sciences hat in Modul 3B für die Population der vorbehandelten Patienten insgesamt zehn für die individualisierte Therapie repräsentative Regime zusammengestellt – dies unter der Maßgabe der Abdeckung eines möglichst breiten Spektrums möglicher individualisierter Therapien und basierend auf folgenden Annahmen: • Tabelle A 8 (siehe Anhang, Tabelle 3-5 in Modul 3B) zeigt die prozentuale Verteilung der Substanzklassen-Kombinationen, die in Deutschland bei der Umstellung eingesetzt werden (und abhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen) – dies sind in etwa 2/3 der Fälle Dreifachtherapien. Aktuelle Kohorten-Daten zur Umstellung von Patienten in der Initialtherapie zeigen, dass nahezu 90% der Patienten auf einer Dreifachtherapie verbleiben (ART-CC) [67]. Hinsichtlich des 3. Partners werden insgesamt und insbesondere bei der frühen Umstellung primär Substanzen aus den Substanzklassen der PI, der NNRTI und der INI eingesetzt. • In Tabelle A 9 (siehe Anhang, Tabelle 3-11 in Modul 3B) sind die für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten zugelassenen Arzneimittel aufgeführt, die in der klinischen Umstellungspraxis derzeit vorrangig verwendet werden. Gilead Sciences	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	führt in dieser Tabelle die derzeit in Deutschland tatsächlich in Betracht kommenden zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten an (aktuelle Versorgungspraxis). • Da EVG/COBI/FTC/TDF eine Backbone-basierte antiretrovirale Therapie darstellt, wird dabei davon ausgegangen, dass die zweckmäßigen Vergleichstherapien ebenfalls Backbone-basiert sind – dies auch aufgrund der Tatsache, dass EVG/COBI/FTC/TDF nicht in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden sollte. Aufgrund der Tatsache, dass FTC/TDF bei nahezu 75% aller Patienten bei der Umstellung Verwendung findet und damit klar den Therapiestandard darstellt, wird FTC/TDF als repräsentativ angesehen und somit auch als Backbone für die zweckmäßigen Vergleichstherapien angenommen. Unter der somit begründeten Annahme, dass die vergleichbaren Therapien ebenfalls Dreifachtherapien sind, wurden in dieser umfassenden Darstellung alle relevanten 3. Partner unabhängig von ihrer Relevanz im klinischen Versorgungskontext berücksichtigt – dies widerspricht in keinsten Weise der versorgungsbasierten und damit versorgungsrelevanten weiteren Auswahl in Modul 4B. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Akzeptanz einer pragmatischen Herangehensweise an nicht-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	substanzspezifische zweckmäßige Vergleichstherapien („individualisierte Therapie“) zur Gewährleistung der Möglichkeit, grundsätzlich einen Daten-basierten Zusatznutzen generieren zu können • Gleichberechtigte Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapien EFV/FTC/TDF, ATV/r+FTC/TDF und RAL+FTC/TDF bei der Gesamtnutzenableitung und Nutzenbewertung	
S. 49, Zeilen 15-24	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG führt aus, dass es, „entgegen dem Vorgehen des pU die Subgruppenergebnisse zum Merkmal Therapieadhärenz (<95% / ≥95%) in der Nutzenbewertung weder betrachtet noch ergänzend darstellt. Bei diesem Merkmal handele es sich nicht um ein Patientencharakteristikum, das zu Beginn der Studie erhoben wurde. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte erst am Ende der Studie und kann	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	damit möglicherweise durch weitere Faktoren (wie die Intervention selbst) beeinflusst werden. Somit ist die durch die Randomisierung sichergestellte Strukturgleichheit nicht mehr gegeben. Der pU selbst schätzt die Aussagekraft als niedrig ein (Modul 4A, S 139) und begründet weder den Einschluss dieser zusätzlichen Subgruppenanalyse, noch macht er ausreichende Angaben zu dem gewählten Trennwert (<95% / ≥95%).“ <u>Position Gilead Sciences:</u> Die Subgruppenanalysen zum Merkmal Therapieadhärenz wurden dargestellt, weil sie im Studienprotokoll präspezifiziert waren, und in den Modulvorlagen ausdrücklich eine Darstellung von a priori spezifizierten Subgruppenanalysen gefordert ist (siehe 4.2.5.5). Dies wurde im Dossier (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2.) wie folgt detailliert begründet: „Da die Ausprägung der Therapieadhärenz naturgemäß nicht zu Baseline, sondern erst im Nachgang erhoben wurde, ist dies keine Subgruppenanalyse im üblichen Sinne. Auch eine Stratifizierung ist bei Adhärenz nicht möglich, da sich die Subgruppen erst durch die Datenerhebung ergeben. Dennoch wird sie hier aus formalen Gründen dargestellt, um eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Therapieadhärenz nach 48 bzw. 96 Wochen zu untersuchen. Da jedoch die Behandlung selbst und möglicherweise auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Subgruppenbildung hatten,	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ist die Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse als niedrig einzuschätzen. Darüber hinaus sind die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Daten nicht praxisrelevant, da die Patienten aufgrund des double-dummy Designs der hier eingeschlossenen Studien nicht nur eine Tablette täglich einnehmen mussten, wie für EVG/COBI/FTC/TDF und EFV/FTC/TDF in der Praxis vorgesehen, sondern zusätzlich eine Placebo-Tablette. Die Adhärenz-Daten in diesen Studien sind somit nicht auf die Praxis übertragbar. Aus diesem Grund werden die Daten hier vollständig dargestellt, jedoch nicht in die Bewertung und Nutzenableitung aufgenommen.“ Wie ebenfalls dargelegt, wurde der Trennwert gemäß Präspezifizierung im Studienprotokoll gewählt. Vor diesem Hintergrund ist die Anmerkung des IQWiG zu fehlenden Angaben nicht nachvollziehbar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Keine; Richtigstellung	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 45, Zeilen 31-36/ S. 46, Zeilen 1-12	<u>Anmerkung:</u> Laut IQWiG soll Gilead Sciences eine Einschränkung der Nutzenbewertung auf das STR EFV/FTC/TDF vorgenommen haben, dem das IQWiG nicht folgt. Nach Aussage des Instituts können ebenfalls Studien mit den Einzelsubstanzen in freier Kombination in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. <u>Position Gilead Sciences:</u> Diese Aussage kann nicht nachvollzogen werden. Gilead Sciences hat keineswegs auf die fixe Wirkstoffkombination von EFV/FTC/TDF eingeschränkt oder Studien ausgeschlossen, die mit den Einzelsubstanzen in freier Kombination durchgeführt wurden – ganz im Gegenteil hat sich Gilead Sciences im Rahmen des Beratungsgesprächs beim G-BA explizit bestätigen lassen, dass die Studien mit dem STR zusätzlich eingeschlossen und nicht aufgrund des Zulassungsstatus von Atripla in Deutschland, der nur vorbehandelte Patienten umfasst, ausgeschlossen werden. Gilead Sciences hat somit lediglich proaktiv auf den in der Europäischen Union problematischen Zulassungsstatus des STR EFV/FTC/TDF hingewiesen, und sich durch den G-BA ausdrücklich zusichern lassen, dass der Vergleich mit der zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis der jeweiligen Wirkstoffe und deren Dosierung, und eben gerade nicht basierend auf der Formulierung erfolgt.	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine; Richtigstellung	
S. 69, Zeilen 14-15	<u>Anmerkung:</u> Hinsichtlich des therapeutischen Bedarfs kommentiert das IQWiG die Einmalgabe, die laut pU die Adhärenz erhöhen würde, nicht jedoch die STR-Formulierung. <u>Position Gilead Sciences:</u> Die Einmalgabe ist jedoch ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Adhärenz: Willig et al [70] untersuchten Daten von 542 Patienten, die zwischen 2000 und 2007 ihre erste antiretrovirale Therapie begonnen haben und diese Therapie mindestens 14 Tage lang einnahmen. Die Daten zeigen, dass die QD-Gabe der BID-Gabe im Hinblick auf die Persistenz der Therapie über die Zeit statistisch signifikant überlegen ist ($p=0,0002$). Zu dem gleichen Schluss kommen Parienti et al. [71] in einer Meta-Analyse mit insgesamt 11 klinischen Studien ($n=3.029$): Die Adhärenz-Rate unter einem einmal täglichen Regime war signifikant höher als unter einem zweimal täglichen Regime (+2,9%, [95%-KI 1,0%;4,8%], $p<0,003$). Bei den fünf Studien mit	Es gibt keine Evidenz aus den im Dossier vorgelegten Studien, dass die Single-Tablet-Formulierung (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir) mit Vorteilen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Therapieadhärenz verbunden ist.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht-vorbehandelten Patienten zeigte sich (n=1.927) unter einmal täglichen Regimen sowohl eine signifikant bessere Adhärenz (+4,4% [95%-KI 1,8%;7,0%], p<0,001) als auch ein besseres virologisches Outcome (+5,7%, [95%-KI 0,7%;10,8%], p<0,027). Darüber hinaus birgt die zweimal tägliche Gabe ebenso wie die Gabe von Mehrtabletten-Regimen das Risiko der selektiven Nicht-Adhärenz, das heißt der selektiven Einnahme, bzw.. Nicht-Einnahme bestimmter Substanzen des antiretroviralen Regimes – sei es unbeabsichtigt durch Vergessen oder beabsichtigt zur Vermeidung von Nebenwirkungen. Der Einsatz eines STR hat zur Folge, dass durch die Formulierung automatisch tatsächlich alle notwendigen Komponenten seines Regimes eingenommen werden - das heißt, die selektive Einnahme, bzw. Nicht-Einnahme wird wirksam verhindert. Dies führt, wie im Folgenden dargestellt, zu einem verbesserten klinischen Outcome hinsichtlich der virologischen Suppression und reduzierter Hospitalisierungsraten und ist damit hochrelevant für den Patienten. Eine Analyse klinischer Daten von 1.604 Patienten in Italien ergab in der COMPACT-Studie eine Adhärenz von 80,4±14,7% für Patienten unter STR. Unter Mehrtablettenregimen war die Adhärenz von Patienten aufgrund der beobachteten selektiven Nicht-Adhärenz (Tage ohne NRTI-Backbone oder 3. Partner) teils deutlich niedriger: Die Rate an selektiver Nicht-Adhärenz betrug 6% unter PI-basierten, 3% unter NNRTI-basierten und 13% unter Raltegravir-basierten Regimen. Die klinische Relevanz der gefundenen Ergebnisse zeigt sich in	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Korrelation zwischen Adhärenz- und therapeutischer Erfolgsrate, gemessen anhand von CD4-Zellzahl (% Patienten mit CD4-Zellzahl >500 Zellen/mm³) und Viruslast (% Patienten mit <50 RNA-Kopien/mL). Der Anteil der Patienten mit Viruslast <50 Kopien/mL lag bei Patienten mit STR bei 96%; im Vergleich dazu bei 78% unter PI-basierten Regimen, 88% unter NNRTI-basierten Regimen und 87% unter INI (Raltegravir)-basierten Regimen. Auch die immunologischen Erfolgsraten korrelierten analog: Der Anteil der Patienten mit CD4-Zellzahl >500 CD4-Zellen/mm³ lag bei Patienten mit STR bei 61% - im Vergleich dazu bei 44% unter PI-basierten Regimen, 48% unter NNRTI-basierten Regimen und 42% unter INI (Raltegravir)-basierten Regimen. Dies hatte bei Patienten mit einer Adhärenz-Rate von ≤80% klinische Folgen: Patienten mit selektiver Nicht-Adhärenz zeigten je nach Ausmaß der selektiven Nicht-Adhärenz ein um 24%, resp. 39% erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung [72]. Bestätigende Daten liefert eine weitere italienische Kohorte: Hier war die (selbstberichtete) Nicht-Adhärenz bei Patienten unter einem STR deutlich niedriger als bei Patienten, die Mehrtablettenregime einnahmen [73]. Der Einfluss der selektiven Nicht-Adhärenz auf das klinische Outcome wurde auch auf Basis von Daten von 6.938 Patienten in der US-amerikanischen Medicaid Claims Datenbank (Zeitraum: Juni 2009 – Dezember 2011) untersucht: Die Daten-Analyse zeigte eine höhere	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamt-Adhärenz für Patienten unter einem STR (85,7%) im Vergleich zu Patienten unter einem Raltegravir-basierten (73,9%), einem PI/r-basierten (77,9%) oder einem NNRTI-basierten (79,6%) Mehr-tablettenregime (>2 Tabletten/Tag) [74]. Während eine komplette Nicht-Adhärenz mit 14% bis 16% in allen vier Gruppen ähnlich war, zeigten sich erhebliche Unterschiede in der selektiven Nicht-Adhärenz: Diese lag für PI/r-basierte Regime bei 7%, bei NNRTI-basierten Regimen bei 7% und bei Raltegravir-basierten Regimen mit 13% deutlich höher. Zusammengefasst zeigten sich somit Adhärenz-Probleme bei 26% der Patienten unter Raltegravir-basierter, 23% der Patienten unter PI-basierter und 21% der Patienten unter NNRTI-basierter antiretroviraler Therapie – demgegenüber bei lediglich 14% der Patienten unter einem STR (jeweils $p < 0,0001$ versus andere Regime). Dies zeigt sich auch klinisch: Selektive Nicht-Adhärenz war assoziiert mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko (43-54%) für eine Hospitalisierung [74]. In einer portugiesischen Kohorte mit 1.436 HIV-Patienten (Zeitraum: 2001 – 2011) wurden folgende Regime miteinander verglichen: QD, BID, STR (FTC/TDF/EFV), FTC/TDF+EFV, Einsatz von Fixkombinationen und keine Fixkombinationen. Während bereits die vollständige Nicht-Adhärenz bei Patienten, die keine Fixkombinationen, resp. ein zweimal tägliches Regime einnahmen mit 23%, resp. 22% am schlechtesten war, zeigte sich bereits unter der Einnahme von Fixkombinationen, resp. einem einmal täglichen Regime eine statistisch signifikante deutliche Verbesserung auf 15%, resp. 13% voll-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ständiger Nicht-Adhärenz; diese war unter einem STR mit 11% am geringsten. Fasst man vollständige Nicht-Adhärenz und selektive Nicht-Adhärenz zusammen, ergeben sich klare, statistisch signifikante Vorteile für STR: Während die Gesamtrate von Patienten mit Adhärenzproblemen unter Einzelsubstanz-Regimen oder Regimen, bei denen Fixkombinationen eingesetzt wurden, bei 27%, resp. 18% lag, zeigten nur 11% von Patienten unter einem STR Probleme mit der Adhärenz ($p < 0,001$, resp. $p < 0,02$). Auch im Vergleich zu zweimal täglichen Mehrtablettensregimen (26%) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für ein STR ($p < 0,001$). Sogar der direkte Vergleich zwischen den substanzgleichen Formulierungen aus TDF, FTC und EFV ergab Vorteile für das STR aus FTC/TDF/EFV (Gesamt-Adhärenzrate: 89%) im Vergleich zu EFV in Kombination mit FTC/TDF (Gesamt-Adhärenzrate: 83%) ($p = 0,003$). Sowohl komplette als auch selektive Nicht-Adhärenz waren Prädiktoren für virologisches Versagen ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,020$); eine Erhöhung der Nicht-Adhärenz um 1% resultierte in einem bis zu 4% höheren Risiko eines virologischen Versagens. Auch die Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung war bei einem STR statistisch signifikant geringer im Vergleich zu den anderen Regimen (3,8% versus 10,3%; $p < 0,001$) [75]. Auch die Zufriedenheit der Patienten war im Falle eines STR am höchsten. Dabei zeigte sich, dass die Einfachheit eines Regimes – sowohl hinsichtlich der Dosisfrequenz als auch hinsichtlich der Tablettenzahl – die Patienten-Akzeptanz des Regimes, die eine Grund-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	voraussetzung für Adhärenz darstellt, deutlich erhöht [76]. Die Ergebnisse der oben dargestellten Analysen zeigen einen Vorteil von einmal täglichen Regimen und vor allem STR hinsichtlich des Therapieerfolgs und möglicher klinischer Folgen (Hospitalisierung). Dieser Vorteil resultiert insbesondere auch aus der geringeren Rate an selektiver Nicht-Adhärenz, die insgesamt zu einer verbesserten Adhärenz gegenüber Mehrtablettenregimen führt. Darüber hinaus werden in 2014 Daten zur STR-Formulierung in einer großen Versorgungsforschungsstudie mit patientenrelevanten Endpunkten erhoben – diese sind, wie bei anderen Verfahren geschehen, im Sinne der Erteilung eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ebenfalls für die Nutzenbewertung heranzuziehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Darstellung der Vorteile der STR-Formulierung • Anerkennung eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 70, Zeilen 27- 34 S. 73, Zeilen 1-7	<u>Anmerkung:</u> Aus Sicht des IQWiG stellen die in Modul 3A und 3B dargestellten Angaben zur Zielpopulation eine „Unterschätzung dar, da der pU nur die Patienten betrachtet, die tatsächlich ihre Therapie gewechselt haben“. Im Anwendungsgebiet A geht das IQWiG davon aus, dass „alle bisher nicht-vorbehandelten Patienten mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen können“, einschließlich der Patienten, die noch nicht diagnostiziert sind, gemäß Leitlinien noch nicht therapiebedürftig sind oder eine Therapie ablehnen. Für die Berechnung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet leitet das IQWiG aus dem Anwendungsgebiet ab, dass alle vorbehandelten Patienten mit HIV-1 infrage kommen, bei denen HIV-1 keine Mutationen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF aufweist. Die Zielpopulation wurde durch das IQWiG somit von 10.726 Patienten auf 46.663 Patienten erhöht. <u>Position Gilead Sciences:</u> <i>Nicht-vorbehandelte Population:</i> Da das IQWiG trotz der oben angeführten Aussage selber davon absieht, die Anzahl der GKV-Patienten	Die Anzahl der Patienten basiert auf den Angaben des RKI, aufgrund derer Ende 2012 ca. 78 000 Personen mit HIV-Infektion in Deutschland lebten, davon 64 000 Personen bereits diagnostiziert. Der Anteil, der bereits antiretroviral therapiert wird, beträgt nach dem RKI 50 000 ; so dass aufgrund der Differenz der Gesamtzahl der diagnostizierten und der bereits antiretroviral therapierten Personen von 14 000 therapienaiven und bereits diagnostizierten HIV-infizierten Personen in Deutschland ausgegangen wird. Eine Therapie mit Stribild® ist aufgrund der Fachinformation bei einer Kreatinin-Clearance von unter 70 ml/min nicht empfohlen. Angaben zur Kreatinin-Clearance stammen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, sie beruhen auf den Daten einer Kohorte von 35 192 HIV positiven Personen, der Anteil mit einer Kreatinin-Clearance von > 70 ml/min betrug 93,1 %. Bei 93,8 % der Zielgruppe ist davon auszugehen, dass sie keine Resistenz-assoziierte Mutation gegen EVG/COBI/FTC/TDF aufweisen. , Somit resultiert eine Zahl von ca. 10 900 therapienaiven und ca. 38 900 therapieerfahrenen GKV-versicherten Patienten.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in der Zielpopulation anzupassen, wird zu diesem Punkt nicht weiter Stellung genommen. <i>Vorbehandelte Population:</i> Die Umstellung einer antiretroviralen Therapie erfolgt angesichts der hohen Wirksamkeit der vorhandenen Therapieoptionen zur jetzigen Zeit meist aufgrund von Adhärenzproblemen und Nebenwirkungen. Eine Umstellung erfolgt jedoch grundsätzlich immer nur dann, wenn eine Indikation für einen Therapiewechsel vorliegt – aus diesem Grund ist die Annahme, alle behandelten Patienten würden auf EVG/COBI/FTC/TDF oder überhaupt umgestellt werden, per se unrealistisch. Zur Ermittlung einer realistischen Patientenzahl wurden sowohl nationale Verordnungsdaten und verschiedenen klinischen Daten zu Umstellungsgründen und -raten herangezogen. Die so ermittelte jährliche Umstellungsrate wurde auf die in Deutschland behandelte Patientenzahl angelegt und so eine Zahl von Patienten ermittelt, deren antiretrovirale Therapie pro Jahr umgestellt wird; zudem berücksichtigt wurden die Zulassungsbeschränkungen im Hinblick auf Resistenz-assoziierte Mutationen und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) durch den Abzug der entsprechenden Patientenzahlen. Die so ermittelte Patientenzahl von 10.726 Patienten stellt nach Auffassung von Gilead Sciences eine realistische Abschätzung und damit einen validen Versorgungsanteil dar. Die Zielpopulation wurde durch das IQWiG von 10.726 Patienten auf 46.663 Patienten erhöht. Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorbehandelten Zielpopulation müssen neben den Patienten mit Resistenz-assoziierten Mutationen entsprechend der Zulassung auch die Patienten mit einer eGFR <70 mL/min ausgeschlossen. Die Beachtung dieser Patienten fehlt in den Angaben des IQWiG zur Zielpopulation. Unter der unrealistischen Annahme, dass alle im Anwendungsgebiet vorbehandelten HIV-Patienten ihre Therapie wechseln, verringert sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Abzug der Patienten mit einer eGFR <70 mL/min entsprechend auf 43.415 Patienten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Berücksichtigung der Angaben zur Zielpopulation gemäß Dossier: - o nicht-vorbehandelte Patienten: 4.143 - o vorbehandelte Patienten: 10.726	
S. 74, Zeilen 25-31	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass eine vollständige Beschreibung des Risk Management Plans wünschenswert gewesen wäre, obwohl die dabei notwendigen Maßnahmen zur Risikominimierung nicht über die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen hinausgehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Vollständige Beschreibung des Risk Management Plans (siehe Anhang)	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

- [1] Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 92 Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (2013).
- [2] Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), (2013).
- [3] Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 2 Leistungen (2013).
- [4] Bundessozialgericht. Urteil - 04. April 2006 - B 1 KR 12/05 R, (2006).
- [5] Deutscher Bundestag. Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). Drucksache 17/3698. 2010. URL: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/036/1703698.pdf> (aufgerufen am: 04.10.2013).
- [6] Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (2013).
- [7] LSG der Länder Berlin und Brandenburg. Urteil Az. L 1 KR 296/09 KL* 22. Juni 2012. 2012.

- [8] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V), (2012).
- [9] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), § 4 Sonstige Begriffsbestimmungen (2013).
- [10] European Commission. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union. 2012;L159:5-25.
- [11] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management. 2012.
- [12] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), § 25 Entscheidung über die Zulassung (2013).
- [13] Deutscher Bundestag. Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). Drucksache 17/10156. 2012. URL: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/101/1710156.pdf> (aufgerufen am: 04.10.2013).
- [14] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [15] Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
- [16] 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. The New England journal of medicine. 1996 Oct 10;335(15):1091-8.
- [17] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Draft. EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2013.
- [18] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 125. Auftrag: A12-02. 2012. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-92/2012-01-15_D-026_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf (aufgerufen am: 04.10.2013).
- [19] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. Auftrag: A12-04. 2012. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-93/2012-01-15_D-027_Rilpivirin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf (aufgerufen am: 04.10.2013).
- [20] Schneider E, Whitmore S, Glynn MK, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT, et al. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years - United States, 2008 (Appendix A: AIDS-Defining Conditions). 2008. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5710.pdf> (aufgerufen am: 04.10.2013).

- [21] Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010 Apr;10(4):251-61.
- [22] European Commission. Communication from the Commission — Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3') (2011/C 172/01). *Official Journal of the European Union.* 2011;C 172:1-13.
- [23] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2013. 2013.
- [24] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [25] Roche Pharma AG. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: April 2010. 2010.
- [26] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [27] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [28] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [29] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: Juli 2013. 2013.
- [30] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2013. 2013.
- [31] Glass TR, Battegay M, Cavassini M, De Geest S, Furrer H, Vernazza PL, et al. Longitudinal analysis of patterns and predictors of changes in self-reported adherence to antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Jun;54(2):197-203.
- [32] Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS.* 2004 Mar 5;18(4):683-8.
- [33] Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS.* 2012 Jul 17;26(11):1399-401.

- [34] Leutscher PD, Stecher C, Storgaard M, Larsen CS. Discontinuation of efavirenz therapy in HIV patients due to neuropsychiatric adverse effects. Scand J Infect Dis. 2013 Feb 21.
- [35] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.0. 2011. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf (aufgerufen am: 08.05.2013).
- [36] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (Stand September 2011). 2011. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20HIV-Therapie%20in%20der%20Schwangerschaft%20und%20bei%20HIV-exponierten%20Neugeborenen.pdf> (aufgerufen am: 26.07.2012).
- [37] European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 6.1. November 2012. URL: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [38] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 2013. URL: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [39] Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2012 Jul 25;308(4):387-402.
- [40] Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. HIV medicine. 2012 Sep;13 Suppl 2:1-85.
- [41] European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. EMA/129698/2012. 2013.
- [42] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: März 2013. 2013.
- [43] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [44] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April 2013. 2013.
- [45] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Crixivan 200 mg/400 mg Hartkapseln (Indinavir). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [46] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Mai 2013. 2013.

- [47] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April 2013. 2013.
- [48] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: März 2013. 2013.
- [49] Roche Pharma AG. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [50] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: April 2013. 2013.
- [51] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [52] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: August 2013. 2013.
- [53] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [54] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [55] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [56] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April 2013. 2013.
- [57] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [58] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [59] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [60] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juli 2013. 2013.
- [61] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [62] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.

- [63] European Medicines Agency. Vitekta. Elvitegravir. Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/5643227/2013EMA/CHMP/564327/2013. 2013.
- [64] ClinicalTrials.gov NCT00708162. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Ritonavir-Boosted Elvitegravir (EVG/r) Versus Raltegravir (RAL) Each Administered With a Background Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. 2013 [01.10.2013]; Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00708162?term=GS-US-183-0145&rank=1>.
- [65] Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. 2012 Jan;12(1):27-35.
- [66] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-017. Kombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind. 2013 29.05.2013.
- [67] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. AIDS. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [68] Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2013. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. 2013.
- [69] Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Drucksache 17/2413. 2010. URL: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/101/1710156.pdf> (aufgerufen am: 04.10.2013).
- [70] Willig JH, Abroms S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. AIDS. 2008 Oct 1;22(15):1951-60.
- [71] 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.
- [72] Antinori A, Angeletti C, Ammassari A, Sangiorgi D, Giannetti A, Buda S, et al. Adherence in HIV-positive patients treated with single tablet regimens and multiple-pill regimens: findings from the COMPACT study. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P14.
- [73] Murri R, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Maggiolo F. Among once-daily regimens, STR are associated with better adherence. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P016.

- [74] Cohen C, Davis DL, Meyers JL. Association of partial adherence to antiretroviral therapy with hospitalizations and healthcare costs in an HIV population. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P001.
- [75] Vera J, Aragão F, Guimarães M, Vaz Pinto I. Benefits of ART simplification on adherence, clinical and economic outcomes. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P005.
- [76] Maggiolo F, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Murri R, editors. Single Tablet Regimen (STR) enhance patients' acceptability of HAART. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2012; Glasgow

Anhang

Tabelle A 5: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF

Zusatznutzen durch EVG/COBI/FTC/TDF Format: Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZN Behandlungseffekt (Zeitpunkt)	Schaden durch EVG/COBI/FTC/TDF Format: Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Schadens Behandlungseffekt (Zeitpunkt)
Veränderung der CD4-Zellzahl <u>Gesamt: Beleg für geringen ZN</u> MWD: 36,26 [12,42;60,10], p=0,003 (Woche 48) Therapieabbrüche aufgrund UEs <u>Nicht-kaukasisch: Beleg für beträchtlichen ZN^b</u> OR: 0,16 [0,04;0,64], p=0,010 (Woche 48) OR: 0,24 [0,06;0,87], p=0,0303 (Woche 96) Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort SOC <u>Gesamt: Hinweis auf geringen ZN</u> OR: 0,64 [0,46;0,89], p=0,0009 (Woche 48) <u>≤350 Zellen/μL: Beleg für geringen ZN</u> OR: 0,46 [0,27;0,75], p=0,002 (Woche 48) OR: 0,49 [0,29;0,81], p=0,0052 (Woche 96) <u>>350 Zellen/μL: Hinweis auf geringen ZN^c</u> OR: 0,83 [0,53;1,31], p=0,43 (Woche 48) OR: 0,98 [0,62;1,53], p=0,9214 (Woche 96)	Gesamtrate SUEs^a <u>Gesamt: Beleg für geringen Schaden</u> OR: 1,77 [1,06;2,97], p=0,03 (Woche 48) OR: 1,85 [1,17;2,93], p=0,0083 (Woche 96) <u>Kaukasisch: Hinweis auf geringen Schaden</u> OR: 2,49 [1,33;4,66], p=0,0043 (Woche 96) <u>Nicht-kaukasisch: Anhaltspunkt für geringen Schaden^b</u> OR: 1,25 [0,63;2,48], p=0,5268 (Woche 96) Renale Ereignisse <u>Gesamt: Hinweis auf geringen Schaden</u> POR: 4,60 [1,14;18,54], p=0,037 (Woche 96) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts SOC <u>Gesamt: Hinweis auf geringen Schaden</u> OR: 1,44 [1,08;1,91], p=0,01 (Woche 48) <u>≤350 Zellen/μL: Beleg für geringen Schaden</u> OR: 1,87 [1,20;2,93], p=0,006 (Woche 48)

Zusatznutzen durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZN Behandlungseffekt (Zeitpunkt)	Schaden durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Schadens Behandlungseffekt (Zeitpunkt)
Erkrankungen des Nervensystems SOC <u>Gesamt: Beleg für beträchtlichen ZN</u> OR: 0,55 [0,41;0,75], p=0,0001 (Woche 48) OR: 0,58 [0,42;0,78], p=0,0004 (Woche 96) Schwindel <u>Gesamt: Beleg für beträchtlichen ZN</u> OR: 0,21 [0,13;0,34], p<0,00001 (Woche 48) OR: 0,22 [0,14;0,36], p<0,00001 (Woche 96) Neurologische & psychiatrische Ereignisse (Gruppe von PTs) <u>Gesamt: Beleg für beträchtlichen ZN</u> OR: 0,46 [0,34;0,61], p<0,00001 (Woche 48) OR: 0,45 [0,33;0,61], p<0,001 (Woche 96) Psychiatrische Erkrankungen SOC <u>Gesamt: Beleg für beträchtlichen ZN</u> OR: 0,59 [0,44;0,79], p=0,0003 (Woche 48) OR: 0,64 [0,47;0,86], p=0,0030 (Woche 96) Abnorme Träume <u>Gesamt: Beleg für beträchtlichen ZN</u>	OR: 1,74 [1,10;2,75], p=0,0171 (Woche 96) <u>>350 Zellen/μL: Hinweis auf geringen Schaden^c</u> OR: 1,22 [0,83;1,77], p=0,31 (Woche 48) OR: 1,11 [0,75;1,66], p=0,5966 (Woche 96) Übelkeit <u>Gesamt: Beleg für geringen Schaden</u> OR: 1,61 [1,09;2,38], p=0,02 (Woche 48) OR: 1,58 [1,07;2,32], p=0,0213 (Woche 96) <u>>100.000 Kopien/mL: Beleg für geringen Schaden</u> OR: 2,46 [1,20;5,04], p=0,0135 (Woche 48) OR: 2,48 [1,24;4,98], p=0,0104 (Woche 96) <u>≤100.000 Kopien/mL: Hinweis auf geringen Schaden^c</u> OR: 1,36 [0,84;2,21], p=0,2172 (Woche 48) OR: 1,26 [0,79;2,02], p=0,3321 (Woche 96)

Zusatznutzen durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZN Behandlungseffekt (Zeitpunkt)	Schaden durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Schadens Behandlungseffekt (Zeitpunkt)
OR: 0,41 [0,22;0,78], p=0,006 (Woche 48) OR: 0,22 [0,06;0,77], p=0,0180 (Woche 60) OR: 0,47 [0,32;0,69], p=0,0001 (Woche 96) <u>Kaukasisch: Beleg für beträchtlichen ZN</u> OR: 0,26 [0,08;0,87], p=0,03 (Woche 48) OR: 0,10 [0,02;0,56], p=0,0089 (Woche 60) OR: 0,38 [0,24;0,62], p=0,0001 (Woche 96) <u>Nicht-kaukasisch: Hinweis auf beträchtlichen ZN^c</u> OR: 0,73 [0,40;1,33], p=0,30 (Woche 48) OR: 1,00 [0,08;12,56], p=1,0000 (Woche 60) OR: 0,69 [0,37;1,26], p=0,2270 (Woche 96) Schlaflosigkeit <u>Gesamt: Beleg für geringen ZN</u> OR: 0,62 [0,39;0,98], p=0,04 (Woche 48) OR: 0,63 [0,41;0,99], p=0,0428 (Woche 96) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes SOC <u>Kaukasisch: Beleg für beträchtlichen ZN</u> OR: 0,47 [0,32;0,69], p=0,0001 (Woche 48) OR: 0,53 [0,36;0,78], p=0,0013 (Woche 96) <u>Nicht-kaukasisch: Hinweis auf beträchtlichen ZN^c</u>	

Zusatznutzen durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZN Behandlungseffekt (Zeitpunkt)	Schaden durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Schadens Behandlungseffekt (Zeitpunkt)
OR: 0,94 [0,55;1,60], p=0,83 (Woche 48) OR: 0,96 [0,58;1,61], p=0,8896 (Woche 96) <i>Hautausschlag</i> <u>Gesamt: Beleg für geringen ZN</u> OR: 0,49 [0,30;0,81], p=0,006 (Woche 48) OR: 0,50 [0,30;0,82], p=0,0066 (Woche 96) <u><40 Jahre: Anhaltspunkt auf beträchtlichen ZN</u> OR: 0,65 [0,35;1,24], p=0,19 (Woche 48) <u>≥40 Jahre: Hinweis für beträchtlichen ZN^c</u> OR: 0,31 [0,13;0,72], p=0,006 (Woche 48) Hautausschläge (Gruppe von PTs) <u>Kaukasisch: Beleg für beträchtlichen ZN</u> OR: 0,42 [0,28;0,65], p<0,0001 (Woche 48) OR: 0,51 [0,33;0,77], p=0,0016 (Woche 96) <u>Nicht-kaufkasisch: Hinweis auf beträchtlichen ZN^c</u> OR: 0,97 [0,52;1,84], p=0,94 (Woche 48) OR: 0,92 [0,50;1,67], p=0,7740 (Woche 96)	
OR=Odds Ratio; SOC=System Organ Class; UE=unerwünschtes Ereignis, SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ZN=Zusatznutzen ^a Rein formal wird hier ein Beleg für einen geringen Schaden in der Gesamtpopulation, bzw. ein Hinweis auf einen geringen Schaden in der Gruppe der kaukasischen Patienten und ein Anhaltspunkt auf einen geringen Schaden in der Gruppe der nicht-kaufkasischen Patienten abgeleitet - medizinisch kann durch den fehlenden Zusammenhang zwischen Intervention und Nebenwirkung jedoch kein Schaden abgeleitet werden (Details siehe Gesamtfazit zum Zusatznutzen in Abschnitt 4.2.2 in Modul 4A). ^b Der in der nicht-kaufkasischen Subgruppe gefundene Unterschied bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF lässt sich insbesondere auch auf Basis der vorliegenden Evidenz (eher höhere Nebenwirkungsraten unter Nicht-Kaukasieren) nicht schlüssig begründen und wird für die Nutzenableitung nicht weiter berücksichtigt.	

Zusatznutzen durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZN Behandlungseffekt (Zeitpunkt)	Schaden durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Schadens Behandlungseffekt (Zeitpunkt)
^c Bei einem signifikanten Gesamtschätzer und einem statistisch signifikanten Effekt in einer Subgruppe und einem nicht signifikanten Effekt in der anderen Subgruppe führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Nutzensaussage für die Subgruppe mit dem nicht signifikanten Effekt.	

Tabelle A 6: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu ATV/r+FTC/TDF

Zusatznutzen durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZN Behandlungseffekt (Zeitpunkt)	Schaden durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Schadens Behandlungseffekt (Zeitpunkt)
Gesamtrate SUEs >100.000 Kopien/mL: Anhaltspunkt für geringen ZN OR: 0,45 [0,21;0,94], p=0,0325 (Woche 96) UEs Grad 3-4 >100.000 Kopien/mL: Hinweis auf erheblichen ZN OR: 0,32 [0,15;0,67], p=0,0025 (Woche 48) OR: 0,37 [0,18;0,74], p=0,0050 (Woche 96) Knochenfrakturen Gesamt: Anhaltspunkt für geringen ZN OR: 0,28 [0,09;0,86], p=0,029 (Woche 96) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) Nicht-kaukasisch: Hinweis auf beträchtlichen ZN ^a OR: 0,46 [0,25;0,84], p=0,0113 (Woche 48) OR: 0,42 [0,23;0,78], p=0,0057 (Woche 96) ≤100.000 Kopien/mL: Anhaltspunkt für geringen ZN OR: 0,65 [0,44;0,97], p=0,0328 (Woche 96) >350 Zellen/μL: Anhaltspunkt für geringen ZN OR: 0,61 [0,40;0,92], p=0,0202 (Woche 96)	Veränderung der CD4-Zellzahl ≤350 Zellen/μL: Anhaltspunkt für geringen Schaden MWD: -40,00 [-77,16;-2,84], p=0,0350 (Woche 96) UEs Grad 3-4 ≤100.000 Kopien/mL: Anhaltspunkt für geringen Schaden OR: 1,95 [1,08;3,52], p=0,0262 (Woche 48)

Zusatznutzen durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZN Behandlungseffekt (Zeitpunkt)	Schaden durch EVG/COBI/FTC/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Schadens Behandlungseffekt (Zeitpunkt)
Diarrhoe >350 Zellen/μL: Hinweis auf geringen ZN OR: 0,49 [0,30;0,80], p=0,0042 (Woche 48) OR: 0,59 [0,37;0,93], p=0,0240 (Woche 96) Augenerkrankungen (SOC) Gesamt: Hinweis auf beträchtlichen ZN OR: 0,19 [0,11;0,33], p<0,00001 (Woche 48) OR: 0,27 [0,17;0,43], p<0,00001 (Woche 96) Skleraler Ikterus Gesamt: Hinweis auf beträchtlichen ZN OR: 0,03 [0,01;0,14], p<0,00001 (Woche 48) OR: 0,03 [0,01;0,14], p<0,00001 (Woche 96)	
OR=Odds Ratio; SOC=System Organ Class; UE=unerwünschtes Ereignis, SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ; ZN=Zusatznutzen ^a Der in der nicht-kaukasischen Subgruppe gefundene Unterschied bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF lässt sich insbesondere auch auf Basis der vorliegenden Evidenz (eher höhere Nebenwirkungsraten unter Nicht-Kaukasiern) nicht schlüssig begründen und wird für die Nutzenableitung nicht weiter berücksichtigt.	

Tabelle A 7: Ausmaß des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber ATV/r+FTC/TDF auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
Virologisches Ansprechen Snapshot	<u>Woche 48:</u> OR: 1,30 [0,82;2,06], p=0,22 89,5% vs. 86,8% <u>Woche 96:</u> OR: 1,08 [0,73; 1,59], p=0,70 83,3% vs. 82,3%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar (Nichtunterlegenheit von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber ATV/r+FTC/TDF konnte gezeigt werden)
TLOVR	<u>Woche 48:</u> OR: 1,11 [0,73;1,69], p=0,55 86,1% vs. 84,8% <u>Woche 96:</u> OR: 1,27 [0,88;1,82], p=0,19 81,3% vs. 77,5% <i>Interaktionstest: p=0,06</i> Therapieadhärenz <95%: OR: 0,80 [0,44;1,45], p=0,4568 Therapieadhärenz ≥95%: OR: 1,69 [1,04;2,74], p=0,0337	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
Zeit bis zum Verlust des	<u>Woche 48:</u>	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
virologischen Ansprechens	HR: 0,87 [0,59;1,27], p=0,48 <u>Woche 96:</u> HR: 0,81 [0,58;1,12], p=0,21 <i>Interaktionstest: p=0,04</i> Therapieadhärenz <95%: HR: 1,19 [0,72;1,95], p=0,49 Therapieadhärenz ≥95%: HR: 0,60 [0,39;0,94], p=0,025	
Veränderung der CD4-Zellzahl	<u>Woche 48:</u> MWD: -6 [-31;18], p=0,61 <u>Woche 96:</u> MWD: -8 [-35;19], p=0,56 <i>Interaktionstest: p=0,04</i> Männlich: MWD: 7,00 [-21,43;35,43], p=0,6290 Weiblich: MWD: -107,00 [-211,21;-2,79], p=0,0442 <i>Interaktionstest: p=0,02</i>	Endpunktkategorie: Aids-definierende Ereignisse/Tod <u>≤350 Zellen/μL:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Geringer Schaden Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	≤350 Zellen/μL: MWD: -40,00 [-77,16;-2,84], p=0,0350 >350 Zellen/μL: MWD: 25,00 [-15,32;65,32], p=0,2274	
Unerwünschte Ereignisse		
Mortalität	<u>Woche 48:</u> OR: 0,14 [0,01;2,77], p=0,1980 0,0% vs. 0,8% <u>Woche 96:</u> OR: 0,14 [0,01;2,77], p=0,1980 0,0% vs. 0,8%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
Gesamtrate UEs	<u>Woche 48:</u> OR: 0,71 [0,40;1,26], p=0,2423 91,5% vs. 93,8% <u>Woche 96:</u> OR: 0,69 [0,33;1,47], p=0,3376 95,2% vs. 96,6%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
Gesamtrate SUEs	<u>Woche 48:</u> OR: 0,83 [0,48;1,43], p=0,5043 7,4% vs. 8,7%	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen <u>>100.000 Kopien/mL:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden:

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	<u>Woche 96:</u> OR: 0,65 [0,41;1,03], p=0,0684 9,6% vs. 14,1% <i>Interaktionstest: p=0,19</i> ≤100.000 Kopien/mL: OR: 0,84 [0,46;1,53], p=0,5731 >100.000 Kopien/mL: OR: 0,45 [0,21;0,94], p=0,0325	Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbrüche auf- grund UEs	<u>Woche 48:</u> OR: 0,72 [0,35;1,48], p=0,3689 3,7% vs. 5,1% <u>Woche 96:</u> OR: 0,71 [0,36;1,39], p=0,3151 4.2% vs. 5,9%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
UEs vom Grad 3-4	<u>Woche 48:</u> OR: 0,93 [0,60;1,45], p=0,7607 12,7% vs. 13,5% <i>Interaktionstest: p=0,0002</i> ≤100.000 Kopien/mL: OR: 1,95 [1,08;3,52], p=0,0262	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen <u>>100.000 Kopien/mL:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	>100.000 Kopien/mL: OR: 0,32 [0,15;0,67], p=0,0025 <u>Woche 96:</u> OR: 0,89 [0,60;1,33], p=0,5648 15,6% vs. 17,2% <i>Interaktionstest: p=0,002</i> ≤100.000 Kopien/mL: OR: 1,48 [0,89;2,46], p=0,1268 >100.000 Kopien/mL: OR: 0,37 [0,18;0,74], p=0,0050	≤100.000 Kopien/mL: Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Geringer Schaden Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Neurologische & psychiatrische Ereignisse	<u>Woche 48:</u> OR: 0,94 [0,69;1,27], p=0,69 34,6% vs. 36,1% <u>Woche 96:</u> OR: 0,95 [0,71;1,28], p=0,76 41,4% vs. 42,5%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
Hautausschläge	<u>Woche 48:</u> OR: 0,99 [0,67;1,45], p=1,00 17,8% vs. 18,0%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	<u>Woche 96:</u> OR: 0,93 [0,65;1,32], p=0,72 21,5% vs. 22,8%	
Renale Ereignisse	<u>Woche 48:</u> OR: n.b. 0,0% vs. 0,0% <u>Woche 96:</u> OR: 9,15 [0,49;170,67], p=0,061 1,1% vs. 0,0%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
Knochenfrakturen	<u>Woche 48:</u> OR: 0,50 [0,12;2,01], p=0,51 0,8% vs. 1,7% <u>Woche 96:</u> OR: 0,28 [0,09;0,86], p=0,029 1,1% vs. 3,9% <i>Interaktionstest: p=0,09:</i> Männlich: OR: 0,20 [0,06;0,71], p=0,0125 Weiblich: OR: 4,16 [0,16;105,81], p=0,3882	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	<u>Woche 48:</u> OR: 0,88 [0,66;1,19], p=0,4103 53,5% vs. 56,6% <i>Interaktionstest: p=0,01</i> Kaukasisch: OR: 1,12 [0,79;1,58], p=0,5288 Nicht-kaukasisch: OR: 0,46 [0,25;0,84], p=0,0113 <u>Woche 96:</u> OR: 0,79 [0,58;1,07], p=0,1279 58,1% vs. 63,7% <i>Interaktionstest: p=0,02</i> Kaukasisch: OR: 1,00 [0,70;1,42], p=0,9823 Nicht-kaukasisch: OR: 0,42 [0,23;0,78], p=0,0057 <i>Interaktionstest: p=0,13</i> ≤100.000 Kopien/mL: OR: 0,65 [0,44;0,97], p=0,0328	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen <u>Nicht-kaukasische Patienten:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>≤100.000 Kopien/mL:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <u>>350 Zellen/μL:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	>100.000 Kopien/mL: OR: 1,04 [0,65;1,67], p=0,8599 <i>Interaktionstest: p=0,07</i> ≤350 Zellen/μL: OR: 1,06 [0,68;1,63], p=0,8029 >350 Zellen/μL: OR: 0,61 [0,40;0,92], p=0,0202	
Diarrhoe	<u>Woche 48:</u> OR: 0,74 [0,53;1,05], p=0,0891 21,8% vs. 27,3% <i>Interaktionstest: p=0,15</i> ≤100.000 Kopien/mL: OR: 0,59 [0,37;0,94], p=0,0257 >100.000 Kopien/mL: OR: 0,99 [0,59;1,67], p=0,9627 <i>Interaktionstest: p=0,01</i> ≤350 Zellen/μL: OR: 1,18 [0,71;1,95], p=0,5280 >350 Zellen/μL: OR: 0,49 [0,30;0,80], p=0,0042	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen <u>>350 Zellen/μL:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	<u>Woche 96:</u> OR: 0,73 [0,53;1,01], p=0,0611 24,9% vs. 31,3% <i>Interaktionstest: p=0,18</i> ≤350 Zellen/μL: OR: 0,93 [0,57;1,49], p=0,7546 >350 Zellen/μL: OR: 0,59 [0,37;0,93], p=0,0240	
<i>Übelkeit</i>	<u>Woche 48:</u> OR: 1,03 [0,71;1,49], p=0,8952 19,8% vs. 19,4% <u>Woche 96:</u> OR: 0,99 [0,69;1,42], p=0,9574 21,0% vs. 21,1%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	<u>Woche 48:</u> OR: 1,04 [0,74;1,45], p=0,8297 27,2% vs. 26,5% <u>Woche 96:</u> OR: 0,81 [0,59;1,11], p=0,1844	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	28,9% vs. 33,5%	
<i>Fatigue</i>	<u>Woche 48:</u> OR: 1,14 [0,74;1,75], p=0,5615 14,2% vs. 12,7% <u>Woche 96:</u> OR: 0,92 [0,61;1,39], p=0,7020 15,0% vs. 16,1%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	<u>Woche 48:</u> OR: 0,98 [0,70;1,37], p=0,8991 25,8% vs. 26,2% <u>Woche 96:</u> OR: 0,91 [0,66;1,25], p=0,5565 31,7% vs. 33,8%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
<i>Kopfschmerzen</i>	<u>Woche 48:</u> OR: 1,25 [0,81;1,92], p=0,3114 15,0% vs. 12,4% <u>Woche 96:</u> OR: 1,14 [0,76;1,71], p=0,5156 16,7% vs. 14,9%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
Psychiatrische Erkran-	<u>Woche 48:</u>	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
kungen (SOC)	OR: 0,91 [0,64;1,30], p=0,6143 21,2% vs. 22,8% <i>Interaktionstest: p=0,004</i> Männlich: OR: 0,76 [0,53;1,11], p=0,1597 Weiblich: OR: 5,35 [1,49;19,19], p=0,0101 <i>Interaktionstest: p=0,01</i> Therapieadhärenz <95%: OR: 0,42 [0,21;0,84], p=0,0147 Therapieadhärenz ≥95%: OR: 1,19 [0,78;1,82], p=0,4096 <u>Woche 96:</u> OR: 0,90 [0,66;1,25], p=0,5423 28,6% vs. 30,7% <i>Interaktionstest: p=0,009</i> Männlich: OR: 0,78 [0,56;1,10], p=0,1581 Weiblich:	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	OR: 4,16 [1,25;13,82], p=0,0202	
<i>Abnorme Träume</i>	<u>Woche 48:</u> OR: 0,86 [0,39;1,88], p=0,7005 3,4% vs. 3,9%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
<i>Schlaflosigkeit</i>	<u>Woche 48:</u> OR: 1,68 [0,91;3,08], p=0,0958 8,2% vs. 5,1%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
<i>Depression</i>	<u>Woche 48:</u> OR: 0,87 [0,47;1,61], p=0,6508 5,7% vs. 6,5% <u>Woche 96:</u> OR: 0,82 [0,50;1,32], p=0,4077 9,6% vs. 11,5%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	<u>Woche 48:</u> OR: 0,95 [0,69;1,32], p=0,7743 27,8% vs. 28,8% <u>Woche 96:</u> OR: 0,82 [0,60;1,11], p=0,2008 33,1% vs. 37,7%	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar
<i>Hautausschlag</i>	<u>Woche 48:</u> OR: 1,15 [0,64;2,09], p=0,6365	Kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	7,1% vs. 6,2% <u>Woche 96:</u> OR: 0,94 [0,55;1,59], p=0,8049 8,2% vs. 8,7%	
Augenerkrankungen (SOC)	<u>Woche 48:</u> OR: 0,19 [0,11;0,33], p<0,00001 5,1% vs. 22,0% <i>Interaktionstest: p=0,02</i> <40 Jahre: OR: 0,11 [0,05;0,23], p<0,00001 ≥40 Jahre: OR: 0,42 [0,18;0,93], p=0,0334 <i>Interaktionstest: p=0,15</i> Kaukasisch: OR: 0,24 [0,13;0,44], p<0,00001 Nicht-kaukasisch: OR: 0,09 [0,02;0,31], p=0,0001 <i>Interaktionstest: p=0,16</i> ≤100.000 Kopien/mL:	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	OR: 0,13 [0,06;0,29], p<0,00001 >100.000 Kopien/mL: OR: 0,28 [0,14;0,58], p=0,0007 <i>Interaktionstest: p=0,18</i> Therapieadhärenz <95%: OR: 0,08 [0,02;0,35], p=0,0009 Therapieadhärenz ≥95%: OR: 0,23 [0,13;0,42], p<0,00001 <u>Woche 96:</u> OR: 0,27 [0,17;0,43], p<0,00001 7,9% vs. 23,9% <i>Interaktionstest: p=0,15</i> <40 Jahre: OR: 0,21 [0,11;0,37], p<0,00001 ≥40 Jahre: OR: 0,41 [0,20;0,83], p=0,0138 <i>Interaktionstest: p=0,04</i> Kaukasisch: OR: 0,36 [0,22;0,60], p=0,0001	

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate EVG/COBI/FTC/TDF ATV/r+FTC/TDF vs.	Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens
	Nicht-kaukasisch: OR: 0,09 [0,02;0,31], p=0,0001 <i>Interaktionstest: p=0,14</i> Therapieadhärenz <95%: OR: 0,13 [0,04;0,40], p=0,0003 Therapieadhärenz ≥95%: OR: 0,33 [0,20;0,55], p<0,0001	
<i>Skleraler Ikterus</i>	<u>Woche 48:</u> OR: 0,03 [0,01;0,14], p<0,00001 0,6% vs. 14,4% <u>Woche 96:</u> OR: 0,03 [0,01;0,14], p<0,00001 0,6% vs. 14,4%	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß des Zusatznutzen/Schaden: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Fett gedruckte Effektschätzer basieren auf einer Meta-Analyse der Studien S102 und S104 KI=Konfidenzintervall, MWD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, SOC=System Organ Class; UE=unerwünschtes Ereignis, SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Ereignis		

Tabelle A 8: Prozentuale Verteilung der Regime, die bei der Umstellung eingesetzt werden

Therapieregime (Substanzklassenkombinationen)	Prozentuale Verteilung (Basis: Alle Patienten, die in Q4-2012 umgestellt wurden)
2 NRTI + 3. Partner	66,5%
2 NRTI + >1-3. Partner	7,8%
3 NRTI + $\geq$ 1-3. Partner	4,9%
1 NRTI + $\geq$ 1-3. Partner	5,1%
NRTI-freie Therapien	9,2%
Mono-PI	5,3%
Kombination verschiedener NRTI	1,2%
Summe	100,0%
Quelle: IMS LRX-Tracker Q4-2012 (basierend auf GKV-Verordnungen)	

Tabelle A 9: Zugelassene Arzneimittel für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten - aktuelle Verordnungspraxis

Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Hemmer (INI)	Entry-Inhibitoren
Abacavir/ Lamivudin (Kivexa®) [50]	Efavirenz (Sustiva®) [54]	Atazanavir (Reyataz®)* [53]	Raltegravir (Isentress®) [30]	Maraviroc (Celsentri®) [23]
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (Truvada®) [57]	Etravirin (Intelence®) [48]	Darunavir (Prezista®)* [27, 28]		Enfuvirtid (Fuzeon®) [25]
	Nevirapin (Viramune® Retard) [59]	Fosamprenavir (Telzir®)* [55]		
		Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra®) [24]		
		Saquinavir (Invirase®)* [49]		
		Tipranavir (Aptivus®)* [42]		
Substanzklassen: Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Efavirenz (Atripla®) [43]				
* zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir®) [51]				

Tabelle A 10: Maßnahmen zu Risikominimierung laut Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken			
Nierentoxizität	TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten einschließlich einem Follow-up Fragebogen zur renalen Tubulopathie für Berichte nach Markteinführung. Beobachtungsstudie (GS-US-104-0353) Klinische Studien (GS US-216-0134, GS US-236-0118) Geplante Drug Utilization Studie mit STB Geplante klinische Studie mit STB, ein Behandlungsregime mit TDF ohne COBI und ein Behandlungsregime ohne TDF oder COBI bei HIV-1 infizierten ARV-behandlungsnaiven Patienten, die nach einer Durchführbarkeitsprüfung und nach Zustimmung des CHMP zum Studiendesign	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussagen in Abschnitt 4.2 der STB Fachinformation: <u>Nierenfunktionsstörung:</u> Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 mL/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bezüglich der Einleitung der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 90 mL/min siehe Abschnitt 4.4. Stribild sollte abgesetzt werden, wenn unter der Behandlung mit Stribild die Kreatinin-Clearance auf einen Wert unter 50 mL/min abfällt, da in diesem Fall eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich ist, die mit der Fixkombination nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bezüglich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die während der Behandlung mit Stribild unter 70 mL/min fällt, siehe Abschnitt 4.4. Gegenanzeige in Abschnitt 4.3 der STB Fachinformation: Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen. Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der STB Fachinformation: <u>Auswirkungen auf die Nierenfunktion:</u> Emtricitabin und Tenofovir werden hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen zurzeit unzureichende Daten vor, um bestimmen zu können, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Cobicistat mit einem größeren Risiko renaler Nebenwirkungen assoziiert ist im Vergleich zu

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		durchgeführt wird. Kumulierte Prüfung der Umkehrbarkeit der renalen Tubulopathie bei HIV-1 und HBV-infizierten erwachsenen Patienten In vitro Studien der einzelnen Bestandteile von STB zur Cytotoxizität von TFV in HEK-293 Zellen, kotransfiziert mit OAT1 und MRP4 Geplante PASS (Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung) bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten Geplante Drug Utilization Studie bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten Überwachung renaler Parameter bei Patienten in klinischen Studien, die TDF aufgrund einer renalen Tubulopathie absetzen	Behandlungsregimen, die Tenofovirdisoproxilfumarat ohne Cobicistat enthalten. Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen, dürfen nicht mit Stribild behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). <u>Vor Beginn der Behandlung mit Stribild:</u> Bei allen Patienten sollte die Kreatinin-Clearance berechnet und die Glukose- und Proteinkonzentration im Urin bestimmt werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 70 mL/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 90 mL/min keine Therapie mit Stribild eingeleitet wird, außer wenn Stribild, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt. <u>Während der Behandlung mit Stribild:</u> Kreatinin-Clearance, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin sollten alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate für die Dauer der Stribild-Therapie überwacht werden. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden. Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann einen leichten Anstieg des Serumkreatinins und eine leichte Abnahme der Kreatinin-Clearance bewirken (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen ein gesicherter Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 26,5 µmol/L (0,3 mg/dL) gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, sollten hinsichtlich der renalen Sicherheit engmaschig überwacht werden. Bei einem Serumphosphatspiegel < 0,48 mmol/L (1,5 mg/dL) oder einer auf < 70 mL/min erniedrigten Kreatinin-Clearance sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Stribild bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die während der Behandlung auf < 70 mL/min abfällt, abgesetzt wird. Wenn jedoch der potentielle Nut-

Sicherheits- bedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz- Aktivitäten (routine- mäßige und zusätzli- che)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			zen dieser Kombination antiretroviraler Wirkstoffe die möglichen Risiken bei Fortsetzung der Therapie für den jeweiligen Patienten überwiegt, ist ein Absetzen der Therapie nicht erforderlich. Bei Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance gesichert auf < 50 mL/min fällt oder bei denen der Serumphosphatspiegel auf < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dL) sinkt, sollte die Behandlung mit Stribild abgesetzt werden (da die erforderlichen Anpassungen des Dosierungsintervalls bei Anwendung dieser Fixkombination nicht erreicht werden können) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Gleichzeitige Anwendung mit nephrotoxischen Arzneimitteln: Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel, z.B. einem Aminoglykosid, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (auch als Aldesleukin bezeichnet) sollte die Einnahme von Stribild vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Ist die gleichzeitige Einnahme von Stribild und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden. <u>Wirkung auf die Knochen:</u> Knochenveränderungen (selten mitursächlich für Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf Knochenveränderungen sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden. Aussagen in Abschnitt 4.5 der STB Fachinformation: <u>Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden:</u> Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z.B. Cidofovir), die Serumkonzentration von Emtricitabin, Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen. Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z.B. aber nicht ausschließlich Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (auch als Aldesleukin bezeichnet), sollte die Anwendung von Stribild vermieden werden. Aussagen und Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformati-

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			on: <u>Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil</u> Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenveränderungen (selten mitursächlich für Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Stribild behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). <u>Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen</u> <u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</u> Gelegentlich: Nierenversagen, proximale renale Tubulopathie einschließlich erworbenes Fanconi-Syndrom, erhöhter Kreatininwert im Blut, Proteinurie Selten: akute tubuläre Nekrose¹, Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis)¹, nephrogener Diabetes insipidus¹ <u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</u> Sehr häufig: Hypophosphatämie^{1,3} Gelegentlich: Hypokaliämie^{1,3} <u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</u> Gelegentlich: Rhabdomyolyse^{1,3}, Muskelschwäche^{1,3} Selten: Osteomalazie (gekennzeichnet durch Knochenschmerzen und selten mitursächlich für Frakturen)^{1,3}, Myopathie^{1,3} ¹ Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Phase 3-Studien zu Stribild beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxilfumarat gemeldet, wenn diese mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wurden. ³ Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxilfumarat nicht als Ursache betrachtet. <u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u>

Sicherheits- bedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz- Aktivitäten (routine- mäßige und zusätzli- che)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			<u>Nierenfunktionsstörungen:</u> In den klinischen Studien mit Stribild über 48 Wochen (n = 701) brachen sechs Patienten (0,9 %) in der Stribild-Gruppe und ein Patient (0,3 %) in der Gruppe mit Ritonavir geboostertem Atazanavir (ATV/r) plus Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat-Fixkombination (FTC/TDF) die Anwendung der Studienmedikation aufgrund von renalen Nebenwirkungen ab. Die unter Stribild beobachteten Arten renaler Nebenwirkungen deckten sich mit früheren Erfahrungen mit Tenofovirdisoproxilfumarat. Vier (0,6 %) der mit Stribild behandelten Patienten entwickelten Laborwerte, die dem Bild einer proximalen Tubulopathie entsprachen, und brachen deshalb die Anwendung von Stribild ab. Zwei dieser vier Patienten hatten bereits zu Studienbeginn eine Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance von weniger als 70 mL/min). Die Laborwerte der vier Patienten mit Anzeichen einer proximalen Tubulopathie besserten sich ohne klinische Konsequenz nach Absetzen von Stribild, erreichten aber nicht bei allen die Ausgangswerte (siehe Abschnitt 4.4). Die Cobicistat-Komponente von Stribild senkt durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin die geschätzte Kreatinin-Clearance, ohne die renale glomeruläre Funktion zu beeinträchtigen. In den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 trat der Rückgang der geschätzten Kreatinin-Clearance frühzeitig in der Behandlung mit Stribild auf, danach stabilisierten sich die Werte. Die mittlere Veränderung der nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach 48-wöchiger Behandlung betrug $-13,9 \pm 14,9$ mL/min unter Stribild, $-1,6 \pm 16,5$ mL/min unter EFV/FTC/TDF und $-9,3 \pm 15,8$ mL/min unter ATV/r+FTC/TDF. <u>Sonstige besondere Patientengruppe(n)</u> <u>Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:</u> Da Tenofovirdisoproxilfumarat nieren-toxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen mit Stribild behandelten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels. <u>Weitere Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Informationsprogramme („HIV und die Niere“ Informationsprogramm, Informa-

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			tionsbroschüren verteilt an verordnende Ärzte) Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Informationsprogramms.
Wirkung auf die Knochen aufgrund von proximaler renaler Tubulopathie/Verlust der Knochenmineraldichte	TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten einschließlich Überwachung und Überprüfung in PSURs Klinische Studien (GS-99-903, GS-US-236-0103, GS-US-174-0102, GS-US-174-0103, GS-US-174-0115, GS-US-174-0121, GS-US-104-0321, GS-US-104-0352) Geplante klinische Studie bei HBV-infizierten pädiatrischen Patienten (GS-US-174-0144) Geplante Querschnittsstudie um die Knochenmineraldichte (BMD) bei HIV-1 infizierten Patienten zu bewerten, die von Interesse sind, einschließlich Patienten über 50 Jahren, insbesondere Frauen, und die mindestens 3 Jahre mit TDF behandelt wurden (GS-US-	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der STB Fachinformation: <u>Wirkung auf die Knochen:</u> In der Phase 3-Studie GS-US-236-0103 war die mittlere prozentuale Abnahme der Knochenmineraldichte (kurz: Knochendichte) von Studienbeginn bis Woche 48 in der Stribild-Gruppe (n = 54) vergleichbar mit der in der Gruppe mit durch Ritonavir-geboostertem Atazanavir (ATV/r) plus Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (FTC/TDF) (n = 66), gemessen an der Lendenwirbelsäule (-2,6 % versus -3,3 %) und an der Hüfte (-3,1 % versus -3,9 %). In den Phase 3-Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 traten Knochenfrakturen bei 9 Patienten (1,3 %) in der Stribild-Gruppe, 6 Patienten (1,7 %) in der Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat-(EFV/FTC/TDF-)Gruppe und 6 Patienten (1,7 %) in der ATV/r+FTC/TDF-Gruppe auf. In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die Tenofoviridisoproxilfumarat mit Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der Knochendichte der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der Knochendichte der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patientengruppe. Das Absinken der Knochendichte der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko oder kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenveränderungen über 144 Wochen. Knochenveränderungen (selten mitursächlich für Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf Knochenveränderungen sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		104-0423). Klinische Studie mit STB bei HIV-1 infizierten Frauen (GS-US-236-0128) Geplante PASS (Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung) bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten Geplante Drug Utilization Studie bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten Retrospektive Analyse der pädiatrischen BMD Z-Scores, angepasst an die Körpergröße (GS-US-174-0115, GS-US-104-0321, GS-US-104-0352) Nichtklinische in vitro Studien zur intestinalen Phosphatabsorption	Aussagen und Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformation: <u>Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil</u> Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenveränderungen (selten mitursächlich für Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Stribild behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). <u>Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen</u> <u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</u> Selten: Osteomalazie (gekennzeichnet durch Knochenschmerzen und selten mitursächlich für Frakturen)^{1,3,5} ¹ Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Phase 3-Studien zu Stribild beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxilfumarat gemeldet, wenn diese mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wurden. ³ Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxilfumarat nicht als Ursache betrachtet. ⁵ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxilfumarat gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Emtricitabin bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern untersucht wurde, noch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Tenofoviridisoproxilfumarat, noch in dem sogenannten <i>Expanded Access Programm</i> für Tenofoviridisoproxilfumarat wurde diese Nebenwirkung beobachtet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			und im Rahmen des <i>Expanded Access Programms</i> mit Tenofovirdisoproxil-fumarat behandelt wurden (n = 7.319). Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Nach der Behandlung auftretende Reaktivierung der Leberentzündung in HIV/HBV koinfizierten Patienten	FTC, TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussage in Abschnitt 4.2 der STB Fachinformation: Wenn Stribild bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der STB Fachinformation: <u>HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion:</u> Das Absetzen der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Stribild absetzen, sollten auch noch mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Der Beginn einer Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann. Aussagen in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformation: <u>Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil</u> Das Absetzen der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4). <u>Sonstige besondere Patientengruppe(n)</u> <u>Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung:</u> Bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Koinfektion traten nach Beendigung der Behandlung klinische und laborchemische Zeichen einer Hepatitis auf (siehe Abschnitt 4.4).

Sicherheits- bedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz- Aktivitäten (routine- mäßige und zusätzli- che)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Wechselwirkun- gen mit Didano- sin	TDF	Routinemäßige Phar- makovigilanz-aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der STB Fachinformation: <u>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln:</u> Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Aussagen in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformation: <u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u> <u>Wechselwirkungen mit Didanosin:</u> Stribild darf nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen gegeben werden. Allerdings können im Falle einer Einleitung einer Therapie mit Stribild bei Patienten, die zuvor Didanosin eingenommen haben oder Stribild abgesetzt haben und auf ein anderes Didanosin-haltiges Behandlungsregime umgestellt wurden, kurzfristig messbare Plasmaspiegel von Didanosin und Tenofovir auftreten. In diesem Fall wird die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und Didanosin nicht empfohlen, da dies zu einem Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Didanosin um 40-60 % führt, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann. Selten wurde über Fälle von Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Pankreatitis	TDF	Routinemäßige Phar- makovigilanz-aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformation: <u>Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen</u> <u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</u> Gelegentlich: Pankreatitis¹ ¹ Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Phase 3-Studien zu Stri-

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			bild beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxilfumarat gemeldet, wenn diese mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wurden. Es gibt auch einen Warnhinweis in Abschnitt 4.8. der STB Fachinformation bezüglich des Risikos einer Pankreatitis im Zusammenhang mit Wechselwirkungen mit Didanosin (siehe oben). Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Laktatazidose und schwere Hepatomegalie mit Steatose	FTC, TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Eingerahmter Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der STB Fachinformation: <u>Laktatazidose:</u> In Zusammenhang mit der Anwendung von Nukleosid-Analoga wurde über Laktatazidosen berichtet, die üblicherweise mit einer Hepatosteatose einhergehen. Zu den Frühsymptomen (symptomatische Hyperlaktatämie) gehören unter anderem leichte gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, respiratorische Symptome (schnelles bzw. tiefes Atmen) und neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche). Die Laktatazidose hat eine hohe Mortalität zur Folge und kann mit einer Pankreatitis oder mit Leber- oder Nierenversagen einhergehen. Im Allgemeinen trat die Laktatazidose nach einigen bis mehreren Behandlungsmonaten auf. Die Behandlung mit Nukleosid-Analoga muss bei Auftreten einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, bei progredienter Hepatomegalie oder bei rasch ansteigenden Transaminasewerten abgesetzt werden. Besondere Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Nukleosid-Analoga an Patienten (vor allem adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen oder Hepatosteatose, einschließlich der Einnahme bestimmter Arzneimittel und Alkoholkonsums. Mit Hepatitis C koinfizierte Patienten, die mit alpha-Interferon und Ribavirin behandelt werden, sind möglicherweise besonders gefährdet. Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen besonders sorgfältig überwacht

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			werden. Aussagen und Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformation: <u>Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil</u> Laktatazidose, schwere Hepatomegalie mit Steatose und Lipodystrophie sind mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Emtricitabin assoziiert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8, „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“). <u>Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen</u> <u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</u> Selten: Laktatazidose¹ ¹ Diese Nebenwirkung wurde nicht in den klinischen Phase 3-Studien zu Stribild beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxilfumarat gemeldet, wenn diese mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wurden. <u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u> <u>Laktatazidose und schwere Hepatomegalie mit Steatose:</u> In Zusammenhang mit der Anwendung von Nukleosid-Analoga wurde über Laktatazidosen berichtet, die im Normalfall mit einer Hepatosteatoe einhergehen. Die Behandlung mit Nukleosid-Analoga muss bei Auftreten einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, bei progredienter Hepatomegalie oder bei rasch ansteigenden Aminotransferasewerten abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt auch einen Warnhinweis in Abschnitt 4.8. der STB Fachinformation bezüglich des Risikos einer Laktatazidose im Zusammenhang mit Wechselwirkungen mit Didanosin (siehe oben). Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Lipodystrophie	FTC, TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussagen zu Vorsichtsmaßnahmen in Abschnitt 4.4 der STB Fachinformation:

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			mation: <u>Lipodystrophie:</u> Die ART wurde mit einer Körperfett-Umverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Zusammenhang gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteaseinhibitoren sowie der Lipoatrophie und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern hergestellt. Patientenspezifische Faktoren wie höheres Alter und arzneimittelspezifische Faktoren wie die längere Dauer der antiretroviralen Therapie und damit einhergehende Stoffwechselstörungen wurden mit einem erhöhten Lipodystrophie-Risiko in Verbindung gebracht. Im Rahmen der klinischen Untersuchung muss der Patient auch auf körperliche Anzeichen einer Fettumverteilung untersucht werden. Eine Bestimmung der Serum-Lipide und des Blutzuckers beim nüchternen Patienten sollte erwogen werden. Störungen des Fetthaushalts sollten je nach klinischer Notwendigkeit behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Tenofovir ist strukturell eng mit Nukleosid-Analoga verwandt. Aus diesem Grund kann das Risiko einer Lipodystrophie nicht ausgeschlossen werden. Klinische Daten über 144 Wochen bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten weisen jedoch darauf hin, dass das Risiko einer Lipodystrophie unter Tenofovirdisoproxilfumarat niedriger war als unter Stavudin, wenn es in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz angewendet wurde. Aussagen in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformation: <u>Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil</u> Laktatazidose, schwere Hepatomegalie mit Steatose und Lipodystrophie sind mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Emtricitabin assoziiert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8, „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“). <u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u> <u>Lipide, Lipodystrophie und Stoffwechselanomalien:</u> Die ART wurde mit Stoffwechselanomalien wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4). In Zusammenhang mit der ART kam es bei HIV-Patienten zu einer Umvertei-

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			lung des Körperfetts (Lipodystrophie), einschließlich des Verlustes von peripherem und facialem subkutanen Fettgewebe, vermehrter Fetteinlagerung im intraabdominalen und viszeralen Bereich, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken) (siehe Abschnitt 4.4). Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Suizidgedanken/ Suizidversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischer Erkrankung	EVG	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten Klinische Studien (GS-US-236-0102, GS-US-236-0103)	Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformation: <u>Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen</u> Psychiatrische Erkrankungen: Gelegentlich: Suizidgedanken und Suizidversuch (bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischer Erkrankung) Gegebenenfalls Aktualisierung der Etikettierung.
Wichtige potentielle Risiken			
Überdosierung (durch versehentliche gleichzeitige Einnahme von STB mit einem seiner zugelassenen Bestandteilen)	STB	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussagen in Abschnitt 4.4 der STB Fachinformation: <u>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln:</u> Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion eingesetzt werden. <u>HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion:</u> Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel. Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer He-

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			patitis-B-Infektion eingesetzt werden. Aussage in Abschnitt 4.5 der STB Fachinformation: Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden.
Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit STB kontraindiziert ist	COBI	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussagen in Abschnitt 4.3 der STB Fachinformation: Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln, da sie potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen Stribild führen kann (siehe Abschnitt 4.5): • Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin • Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin • Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin • Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin • Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin • Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid • Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) • HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin • Neuroleptika: Pimozid • PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie • Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam Aussagen in Abschnitt 4.5 der STB Fachinformation: <u>Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert:</u> Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und verschiedenen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Dies kann wiederum potentiell mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert sein, z.B. periphere Vasospasmen oder Ischämie (z.B. Dihydroergotamin, Ergotamin, Ergometrin) oder Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse (z.B. Simvastatin, Lovastatin) oder

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			verlängerte oder verstärkte Sedierung oder Atemdepression (z.B. Midazolam [oral eingenommen] oder Triazolam). Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, wie Amiodaron, Chinidin, Cisaprid, Pimozid, Alfuzosin und Sildenafil (zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie), ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und verschiedenen Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wie Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Wichtige fehlende Informationen			
Langfristige Informationen zur Sicherheit	STB, EVG, COBI	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten Klinische Studien mit STB (GS-US-236-0102, GS-US-236-0103, GS-US-236-0104) Klinische Studien bei HIV-1 infizierten Frauen (GS-US-236-0128) Klinische Studien mit einem mit COBI geboostertem PI (GS-US-216-0105, GS-US-216-0114) Geplante PK Studie mit	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		EVG bei mit STB behandelten Patienten mit Genotyp UGT1A1*28/*28 Die langfristige Sicherheit von EVG/co wird in STB Studien untersucht	
Sicherheit bei Kindern	EVG, COBI, TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten EVG: Geplante klinische Studien bei HIV-1 infizierten Kindern (EVG/co, GS-US-183-0154; EVG/r, GS-US-183-0160, GS-US-183-0155) COBI: Geplante klinische Studien bei HIV-1 infizierten Kindern (GS-US-216-0128) TDF: Klinische Studien bei HIV-1 infizierten Kindern (GS-US-104-0321, GS-US-104-0352) TDF: Geplante klinische Studie einschließlich einer PK-Teilstudie bei HBV- infizierten Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren (GS-US-174-	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussage in Abschnitt 4.2 der STB Fachinformation: <u>Kinder und Jugendliche:</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild bei Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Stribild darf bei Kindern im Alter von 0 bis unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit/Wirksamkeit bestehen. Aussage in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformation: <u>Kinder und Jugendliche</u> Die vorliegenden Sicherheitsdaten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind unzureichend. Stribild wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		0144) TDF: Geplante PK Bioverfügbarkeitsstudie mit TDF Granulat nach Nahrungsaufnahme (GS-US-104-0427) TDF: Geplante PASS (Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung) bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten TDF: Geplante Drug Utilization Studie bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten	
Sicherheit in der Schwangerschaft	EVG, COBI, FTC, TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten Epidemiologische Studien (EVG, COBI, FTC, TDF: Antiretrovirales Schwangerschaftsregister; FTC, TDF: Querschnittsstudie um das Risiko mitochondrialer Erkrankungen bei Kindern, die NRTIs im Mutterleib ausgesetzt waren [MITOC Gruppe]), zu erfassen	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussagen in Abschnitt 4.6 der STB Fachinformation: <u>Schwangerschaft:</u> Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Stribild bei Schwangeren vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat hin. Tierexperimentelle Studien mit Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Stribild sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt.

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Sicherheit bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung	STB, COBI, TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten Klinische Studie von STB und COBI bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 50-89 mL/min) (GS-US-236-0118) Klinische Studie mit TDF bei HBV-infizierten Patienten, einschließlich Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (GS-US-174-0121) Geplante klinische Studie mit TDF bei HBV-infizierten Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (GS-US-174-0127)	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Siehe betreffende Warnhinweise in der STB Fachinformation bei Sicherheitsbedenken bei der Niere. Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Sicherheit bei älteren Patienten	EVG, COBI, FTC, TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussage in Abschnitt 4.2 der STB Fachinformation: Ältere Patienten: Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei älteren Patienten sollte Stribild mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der STB Fachinformation:

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
			<u>Ältere Patienten:</u> Zur Anwendung von Stribild bei Patienten im Alter von über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Stribild Vorsicht geboten. Aussagen in Abschnitt 4.8 der STB Fachinformation: <u>Sonstige besondere Patientengruppe(n)</u> <u>Ältere Patienten:</u> Die Anwendung von Stribild bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Stribild Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Sicherheit in der Stillzeit	EVG, COBI, FTC, TDF	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussagen in Abschnitt 4.6 der STB Fachinformation: <u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt ob Elvitegravir oder Cobicistat in die Muttermilch übergehen. Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Daher sollte Stribild während der Stillzeit nicht angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen. Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktions-	EVG, COBI	Routinemäßige Pharmakovigilanz-aktivitäten	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussagen in Abschnitt 4.2 der STB Fachinformation: <u>Leberfunktionsstörung:</u> Eine Dosisanpassung von Stribild bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Störung (CPT-Klasse C)			Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Stribild bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aussagen in Abschnitt 4.4 der STB Fachinformation: <u>Lebererkrankung:</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild wurde bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, während die pharmakokinetischen Eigenschaften von Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovir bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen untersucht wurden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Stribild erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden. Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.
Arzneimittel-Interaktionen	STB, EVG, COBI, TDF	Klinische Arzneimittel-Interaktionsstudien um die Wechselwirkung von STB und Antimykotika (GS-US-236-0125; geplant), Antikonvulsiva (GS-US-236-0129; geplant) und Telaprevir (GS-US-236-0135; läuft)	<u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</u> Aussagen in Abschnitt 4.3 der STB Fachinformation: Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln, da sie potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen Stribild führen kann (siehe Abschnitt 4.5): • Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin • Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)								
		zu evaluieren In vitro Studien um das Potential von EVG, UGT1A1, UGT1A3 und UGT2B7 zu inhibieren, zu bewerten Geplante PBPK Simulationen zum Effekt von starken CYP3A4-Inhibitoren bei COBI Exposition In vitro Studien um zu beurteilen ob MRP2 oder BCRP zum intestinalen Efflux-Transport von TDF beitragen	Aussagen in Abschnitt 4.5 der STB Fachinformation: Zu den Transportern, die durch Cobicistat gehemmt werden, zählen p-Glykoprotein (P-gp), BCRP, OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A oder CYP2D6 metabolisiert werden oder die Substrate von P-gp, BCRP, OATP1B1 oder OATP1B3 sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, was wiederum ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern kann (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von Cobicistat herabsetzen, was zu einer erhöhten Cobicistat-Plasmakonzentration führen kann. Elvitegravir ist ein mäßiger Induktor und hat das Potential, CYP2C9 und/oder induzierbare UGT-Enzyme zu induzieren; daher kann es die Plasmakonzentration von Substraten dieser Enzyme verringern. <u>Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert:</u> Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und verschiedenen Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wie Johanniskraut (Hypericum perforatum), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Stribild und anderen Arzneimitteln <table><tr><th>Arzneimittel nach Anwendungsgebieten</th><th>Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}¹</th><th>Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>			Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild			
Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild									

Sicherheitsbedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)		
			Antimykobakterielle Wirkstoffe		
			Rifabutin (150 mg einmal täglich)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann. Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 % Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg 3-mal pro Woche an festen Tagen (z.B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Desacetyl-Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko

Sicherheits- bedenken	zugeordnete Komponente(n) von Stribild	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz- Aktivitäten (routine- mäßige und zusätzli- che)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)		
					einer Rifamycin- Resistenzentwicklung und zu Therapieversa- gen kommen kann.
			HCV-Proteaseinhibitoren		
			Boceprevir Telaprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht	Die gleichzeitige An- wendung mit Stribild wird nicht empfohlen.
			Gegebenenfalls entsprechende Aktualisierung des Labels.		

5.2 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	1.Oktober 2013
Stellungnahme zu	Elvitegravir,Cobicistat,Emtricitabin,Tenofoviridisoproxil/ Stribild®
Stellungnahme von	<i>ViiV Healthcare GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Medizinische Expertise Aus Sicht von ViiV Healthcare erfordert die Bedeutung der Nutzenbewertung nicht nur eine hochprofessionelle methodische Prüfung des Dossiers, sondern ein ebenso hohes Niveau an medizinischer Expertise. Das Einbeziehen nur eines medizinischen Experten stellt dafür bereits eine erste Hürde dar und steht im Ungleichgewicht gegenüber der Zahl der involvierten Methodiker. ViiV sieht hierin die Möglichkeit zu einer Optimierung des Prozesses und schlägt vor in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige zu beteiligen, um das potenzielle Risiko verzerrter Einzelmeinungen einzudämmen. Auch die standardmäßige Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften wie bspw. der DAIG ist vor diesem Hintergrund sinnvoll und wünschenswert.	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung
Patientenrelevante Endpunkte Um den Effekt eines neuen Präparates auf die Morbidität von HIV-Patienten beurteilen zu können, ist es aus Sicht von ViiV notwendig auch das Virologische Ansprechen sowie das Virologische Versagen (Resistenzmutationen) zu bewerten, da beide Parameter zusammenhängen. In den deutsch-österreichischen Leitlinien zur Therapie der HIV-1-Infektion wird der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Resistenzmutationen und dem klinischen Verlauf sowie dem virologischen Ansprechen festgestellt und mit entsprechenden Empfehlungen für die Auswahl einer antiretroviralen Therapie im Hinblick auf Resistenzmutationen kommentiert.¹ Daher sieht ViiV die Bewertung der Ergebnisse bezüglich dieser Parameter als feste Bestandteile jeder Bewertung antiretroviraler Substanzen. Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Rilpivirin diese Endpunkte als patientenrelevant anerkannt.	Das virologische Ansprechen (Time to loss of viral response TLOVR) wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen. "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist ein validierter Surrogatparameter und ist patientenrelevant.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. und Österreichische AIDS Gesellschaft, Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (v. 04_2012.2).

URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf>

2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-infizierter (DAGNA) e.V.

Datum	30. September 2013
Stellungnahme zu	Elvitegravir-Fixkombination (EVG/COBI/FTC/TDF), Stribild®
Stellungnahme von	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ) e.V. <i>Für den Vorstand:</i> <i>Dr. med. Stephan Klauke, Vorstand</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Nutzenbewertung zur Elvitegravir-Fixkombination (EVG/COBI/FTC/TDF) kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Ergebnis, dass sich bei therapienaiven Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF ein geringerer Nutzen ergibt. Begründet wird diese Bewertung u. a. dadurch, dass in einer randomisierten Studie unter EVG/COBI/FTC/TDF statistisch signifikant mehr Patienten renale und AIDS-definierende Ereignisse entwickelten im Vergleich zu einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF. Für vorbehandelte Patienten lagen laut IQWiG keine relevanten Daten für einen Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) vor. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF wäre deshalb für vorbehandelte Patienten nicht belegt.	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung
Die DAGNÄ teilt die Einschätzung, dass sich in der zitierten Phase III-Studie bei therapienaiven Patienten nach 96 Wochen für das virologische Ansprechen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ergab (1).	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung
Bemerkenswert aus Sicht der DAGNÄ ist die insgesamt gute Verträglichkeit (4% versus 5% Abbrüche). Das Spektrum unerwünschter Wirkungen beider Behandlungsarme ist jedoch sehr unterschiedlich. Zentralknervöse Nebenwirkungen (Schwindel und Alpträume) wurden unter EVG/COBI/FTC/TDF seltener beobachtet als unter EFV/FTC/TDF. Unter EVG/COBI/FTC/TDF war dagegen ein Anstieg des Serum-Kreatinins zu beobachten, der in seltenen Fällen zum Abbruch der Therapie führte. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass der Pharma-	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
koenhancer Cobicistat (COBI) die tubuläre Kreatinin-Sekretion hemmt und dadurch zu leichtgradigen Kreatinin-Erhöhungen führt. Diese Kreatininerhöhungen stellen jedoch keine Einschränkung der Nierenfunktion dar (2).	
Jedes neue potente und gut verträgliche antiretrovirale Medikament stellt aus der Sicht der DAGNÄ einen Fortschritt dar. Vor dem Hintergrund einer lebenslangen Behandlung, einer sonst fast immer tödlich verlaufenden Infektionskrankheit, müssen die meisten Patienten mehrere Jahrzehnte antiretroviral behandelt werden. Sowohl HIV-Behandler als auch Patienten sind auf jedes Medikament angewiesen, um im Falle unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch einen Austausch gleichwertiger Substanzen reagieren zu können. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind der häufigste Grund für einen Therapieabbruch bzw. Modifikation einer Therapie. Die kumulative Inzidenz für eine Modifikation der antiretroviralen Therapie innerhalb von drei Jahren liegt bei rund 47%, bei nur leicht rückläufiger Tendenz in jüngster Zeit (3). In diesem Zusammenhang möchte die DAGNÄ auf eine grundsätzliche Schwierigkeit bei der Interpretation klinischer Daten randomisierter, kontrollierter Studien für den klinischen Alltag hinweisen. Es ist ohne Zweifel, dass prospektive randomisierte Studien der Goldstandard eines medizinischen Erkenntnisgewinnes sind. Strikte Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. aktiver Drogen- und Alkoholkonsum, Malignome, aktive AIDS-Erkrankungen, Begleiterkrankungen und entsprechende Ko-Medikationen, etc.) führen allerdings zu einer Positivselektion nicht anderweitig erkrankter Menschen in diesen Studien. Hier schließt sich die Frage an, ob es überhaupt lediglich eine zweckmäßige Vergleichstherapie geben kann. Viele Patienten haben im klinischen Alltag unter Efavirenz-basierten Kombinationstherapien, die laut G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden sollen, zum Teil er-	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hebliche und oft auch persistierende ZNS-Störungen. In einer Studie berichteten nach vier Wochen 66% der Patienten über Schwindel, 48% über abnormale Träume, 37% über Benommenheit und 35% über Schlafstörungen (4). Zwar bilden sich die Symptome meist zurück, doch können sie bei etwa einem Fünftel der Patienten persistieren (5). Das Ausmaß der Selektion in randomisierten Studien wird deutlich, wenn der Anteil der Therapiemodifikationen in unselektierten Kohortenanalysen und prospektiv randomisierten Studien gegenübergestellt wird: 5% in der o. g. Studie (1) im Vergleich zu 47% in der oben zitierten großen, europäischen Kohortenanalyse (3). Der Hauptgrund für Therapieabbrüche und -modifikationen in dieser Kohortenstudie waren Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente und Patientenwunsch, nicht virologisches Versagen mit Resistenzentwicklung. Diese hohe Therapiemodifikationsrate ist ein Beleg für die Notwendigkeit einer individualisierten Therapie im klinischen Alltag, um der schier unendlichen Vielzahl individueller patientenspezifischer Gegebenheiten gerecht zu werden. Es gibt kein einzelnes antiretrovirales Medikament, welches für jeden Patienten optimal geeignet ist. Solange ein solches Idealmedikament nicht existiert, sind Ärzte bei der Behandlung HIV-Infizierter auf möglichst viele verschiedene antiretroviral wirksamen Substanzen angewiesen, um diese individualisierte Therapie auch umsetzen zu können.	
Die DAGNÄ stimmt der Kritik des IQWiG zu, dass das Fehlen Lebensqualitäts-bezogener Daten in dem eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) einen Mangel darstellt.	In den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben, obgleich diese Daten aus Sicht des G-BA bedeutsam sind. Informationen zu diesem Endpunkt sind insbesondere wichtig, um besser beurteilen zu können, inwiefern sich Vor- oder Nachteile bei weiteren Endpunkten (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrischer Ereignisse oder Hautausschläge) tatsächlich auf die Lebensqualität der Patienten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auswirken.
Aufgrund der erhöhten Inzidenz AIDS-definierender Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TDF besteht seitens des pU nach Meinung der DAGNÄ Klärungsbedarf. Angesichts der niedrigen absoluten Zahl der Ereignisse wären insbesondere Art, Kontext und vor allem Zeitpunkt des Auftretens dieser Erkrankungen von Interesse. So können einige AIDS-Erkrankungen wie Kaposi-Sarkome oder Herpes-Erkrankungen kurz nach Einleitung der antiretroviralen Therapie im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) auftreten oder sich verschlechtern. Dies ist jedoch von einem tatsächlichen Therapieversagen im Sinne einer Krankheitsprogression zu unterscheiden.	S. Position des G-BA zu Aids definierenden Erkrankungen
Der Bewertung des IQWiQ bezüglich fehlender Daten für vorbehandelte Patienten ist aus Sicht der DAGNÄ zuzustimmen. Ebenso stimmt die DAGNÄ zu, dass Daten aus klinischen Studien bei therapienaiven Patienten nicht auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können.	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung
Die DAGNÄ möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass bei vorbehandelten Patienten eine Vielzahl unterschiedlicher antiretroviraler Therapiekombinationen verwendet werden muss. Aufgrund von Komorbidität, Komedikation, individuell variabler Resistenzlage sowie Therapievorgeschichte handelt es sich bei dieser Patientenpopulation um ein sehr inhomogenes Kollektiv. Eine Beschränkung auf einige wesentliche Folgeregime - wie sie durch den pU vorgenommen wurde – erscheint aus Sicht der DAGNÄ sinnvoll und notwendig, um überhaupt einen Vergleich durchführen zu können. In einer großen, doppelblind randomisierten Phase-III-Studie bei über 700 Patienten mit Vorbehandlung und/oder Resistenzen gegen klassische Wirkstoffklassen zeigten Elvitegravir und Raltegravir vergleichbare antiretrovirale Wirksamkeit (6).	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wenngleich in dieser Studie keine fixe Kombination getestet wurde, erbringt aus Sicht der DAGNÄ die Einführung von EVG/COBI/FTC/TDF auch für vorbehandelte Patienten eine zusätzliche Therapieoption. Insbesondere durch die Möglichkeit einer individuell angepassten HIV Therapie sind die beachtlichen Behandlungserfolge zu begründen, die in Deutschland und anderen Ländern mit hoch entwickelten Gesundheitssystemen zu beobachten sind. Um diese notwendige Vielfalt an Therapiemöglichkeiten zu erhalten, ist jedes neu zugelassene antiretroviral wirksame Medikament zu begrüßen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63: 96-100.
2. German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J AIDS* 2012, 61:32-40.
3. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS* 2013, 27:803-13.
4. 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.
5. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6.
6. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:27-35.

5.4 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	04.10.2013
Stellungnahme zu	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir (STRIBILD)
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie In Tabelle 2 der IQWiG Bewertung wird die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. Für therapienaive Patienten ist dies Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin). Für vorbehandelte Patienten ist dies eine individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten. Janssen Cilag ist der Ansicht, dass eine klassenübergreifende zweckmäßige Vergleichstherapie in der Initialtherapie aus folgenden Gründen nicht angemessen ist: Die Wahl der Wirkstoffklasse ist eine Abwägung zwischen Verträglichkeit (mit Vorteilen für NNRTI), Interaktionspotential (mit Vorteilen bei den nicht geboosterten Integrasehemmern) und robustem Resistenzprofil (mit Vorteilen bei den Proteaseinhibitoren). Eine Substituierbarkeit ist infolge dieses unterschiedlichen Profils unseres Erachtens nicht gegeben. Diese Sichtweise wurde vom GBA bereits in der Beschlussfassung zu Rilpivirin deutlich, in der es heißt (GBA 2012): „Kombinationen aus zwei NRTI mit einem NNRTI oder einem Proteaseinhibitor oder mit Raltegravir	Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei Nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI) (Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem Nicht-Nukleosidalen Inhibitor der Reversen Transkriptase (NNRTI) (Efavirenz) eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen.

Stellungnehmer: Janssen Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Substanzen und Wirkstoffklassen führen dazu, dass sie in der Initialtherapie jeweils bei unterschiedlichen Patientenkollektiven eingesetzt werden, wobei für die Wahl eines Proteasehemmers in der Regel die prognostizierte oder tatsächliche Adhärenz der Patienten einen entscheidenden Parameter darstellt. Studien haben nämlich ergeben, dass eine suboptimale Adhärenz die Resistenzbildung bei den NNRTI stärker als bei den PI (Gardner et al. 2010; Parienti et al. 2010; Rosenbloom et al. 2012) beeinflusst. In der Studie von Gardner et al. (2010) konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko eines virologischen Versagens mit Resistenzentwicklung bei einer Adhärenz < 100% unter einer NNRTI-basierten Behandlung signifikant erhöht (gegenüber der perfekten Adhärenz von 100%). Das Risiko steigt dabei umgekehrt proportional zum Adhärenzniveau. Bei einer PI-basierten Behandlung hingegen konnte nur ein numerischer Anstieg des Risikos beobachtet werden, welches aber nicht signifikant war. In der Kohortenstudie von Parienti et al (2012) mit 72 Patienten heißt es: „In contrast with an NNRTI, consecutive missed doses of a boosted PI did not emerge as a major risk factor for HIV replication“. Rosenbloom et al.	

Stellungnehmer: Janssen Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(2012) unterstreichen diese Befunde anhand einer mathematischen Simulation: „Our model incorporates drug properties, fitness differences between susceptible and resistant strains, mutations and adherence. We show that antiviral activity falls quickly for drugs with sharp dose-response curves and short half-lives, such as boosted protease inhibitors, limiting the time during which resistance can be selected for. We find that poor adherence to such drugs causes treatment failure via growth of susceptible virus, explaining puzzling clinical observations”. Auf Basis dieser Ergebnisse sind NNRTI ebenso wie die bisher zugelassenen Integrasehemmer aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften besonders für Patienten geeignet, deren Therapietreue der Arzt als sehr hoch bewertet (Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) 2012), oder umgekehrt formuliert bieten sich PI für Patienten an, bei denen der behandelnde Arzt die Adhärenz als schlecht einstuft. Die Adhärenz des Patienten wird durch eine Vielzahl an Faktoren beeinflusst und ist gerade am Anfang einer ART und zu Beginn der Arzt-Patienten-Beziehung oftmals schwer einzuschätzen. Um einer fehlerhaften Beurteilung des Arztes und somit einem möglichen schweren Schaden des Patienten vorzubeugen (z.B. in Form einer Einschränkung zukünftiger Therapieoptionen), ist daher bei einer unsicheren Einschätzung der Adhärenz eine initiale ART bestehend aus einer Kombination der weniger zur Resistenzbildung neigenden Wirkstoffklasse der Proteasehemmer in Kombination mit 2 NRTI die naheliegende therapeutische Option. Da das Adhärenzniveau somit als Moderatorvariable für die Wirk-	

Stellungnehmer: Janssen Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
samkeit angesehen werden kann, ist es sinnvoll, die Wirkstoffklassen aufgrund der unterschiedlichen Patientengruppen getrennt zu betrachten und den Therapiestandard jeweils innerhalb der gleichen Wirkstoffklasse zu definieren. Aufgrund dieser Überlegungen sollte die zweckmäßige Vergleichstherapie für Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil von bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten Raltegravir in Kombination mit einem „backbone“ der Wahl sein. Eine solche Festlegung hätte gleichzeitig den Vorteil, dass damit die breite Festlegung der Vergleichstherapie für therapieerfahrene Patienten konkretisiert würde.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) 2012 Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion: Version 04_2012.2 vom 22.2.2012. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Zugriff am: 08.07.2013, <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> Æ<.
2. Gardner E. M. et al. 2010 Antiretroviral medication adherence and class- specific resistance in a large prospective clinical trial. AIDS 24 (3), S.395–403.
3. GBA 2012 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 – Rilpivirin, Zugriff am 27.7.2013, http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf
4. Parienti J.-J. et al. 2010 Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 50 (8), S.1192–1197.
5. Rosenbloom D. I. S. et al. 2012 Antiretroviral dynamics determines HIV evolution and predicts therapy outcome. Nature medicine 18 (9), S.1378–1385.

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

Datum	04.10.2013
Stellungnahme zu	Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil (Stribild®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstr. 29 80636 München Ansprechpartner: Dr. Michael May Detlef Nouvertné

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. Surrogate/ Dauer des virologisches Ansprechen Das bewertende Institut schließt patientenrelevante Surrogatparameter initial mit in die Analyse ein, wertet diese allerdings dann nicht weiter aus, da Angaben zu AIDS-definierenden Erkrankungen als klinischer Endpunkt vorliegen. Der G-BA selbst hat die Wertigkeit von Surrogatparametern in der Virologie, insbesondere der Viruslast, als patientenrelevant eingestuft, zuletzt in den Bewertungen von Rilpivirin (1), Boceprevir (2) und Telaprevir (3). Die Relevanz von Viruslast und Anzahl der CD4 Lymphozyten ist mehrfach gezeigt worden, zuletzt in einer über 200.000 Personen umfassenden Metaanalyse (4). Auch sehen alle Leitlinien (5) als primäres Therapieziel die dauerhafte Unterdrückung der HIV Vermehrung vor, um auch irreversible Schäden des Immunsystems zu vermeiden. Die einschlägige CDC Klassifikation (6) zur Abschätzung des Infektionsstatus berücksichtigt ebenfalls klinische und Laborparameter, beim Letzteren z.B. die Anzahl der CD4 Lymphozyten und die Viruslast. Eine Berücksichtigung dieser Patienten relevanten Daten in der frühen Nutzenbewertung ist daher geboten.	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtwertung kein größerer oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt.
II. Aufrechnen positiver/negativer Effekte Das bewertende Institut nimmt eine Aufrechnung positiver und negativer Effekte vor. Das entspricht einer Wertentscheidung, die dem betroffenen Patienten zu überlassen ist. Gerade auch bei vorbehandelten Patienten, welche z.B. aufgrund von Medikamentenresistenzen nur noch eine begrenzte Anzahl von Therapiealternativen haben, ist diesen die persönliche Nutzen/Risiko Abwägung zu ermöglichen. Leider berücksichtigt die IQWiG Methodik nicht das Erkennen der Bedeutung	Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
neuer Therapieansätze und Wirkprinzipien mit veränderten Resistenzspektren, welche insbesondere bei vorbehandelten Patienten eine Option zur erfolgreichen Weiterbehandlung sein kann und damit Patientenrelevanz haben. Gleiches gilt beim Vorliegen von Unverträglichkeiten gegen bereits verfügbare Medikamente.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1) http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf
- 2) http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf
- 3) http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf
- 4) Mocroft, A. et al. The Incidence of AIDS-Defining Illnesses at a Current CD4 Count ≥ 200 Cells/ μ L in the Post-Combination Antiretroviral Therapy Era. Clinical Infectious Diseases 2013;57(7):1038–47. DOI: 10.1093/cid/cit423
- 5) Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04.1 2012 vom 22.2.2012
- 6) CDC: 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>

5.6 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	7. Oktober 2013
Stellungnahme zu	Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil/ Stribild®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vorliegende IQWiG-Bewertung für das Arzneimittel Stribild® gibt bedauerlicherweise Anlass zu einigen grundsätzlichen Vorbemerkungen. Die Frühbewertung nach § 35 a SGB V dient der Vorbereitung der Vergütungsverhandlungen zwischen GKV-SV und pharmazeutischem Unternehmer (pU) für das betreffende Arzneimittel und soll somit dazu beitragen, geeignete Bedingungen dafür zu bieten, durch faire Verhandlungen zu fairen Preisen zu gelangen (vgl. BT-Drs. 17/10156, S. 86). Sie ist somit kein Selbstzweck für die bewertende Institution. Daher sind detaillierte Anforderungen an die Dossierbewertung gem. § 35 a Abs. 1 S. 6 und 8 SGB V in der AMNutzenV und der Verfahrensordnung des G-BA vorgegeben. Damit sollte eine rechtssichere und tragfähige Grundlage für das Frühbewertungsverfahren sowohl für den G-BA als auch für den pU geschaffen werden, die die notwendige Planungssicherheit für die Unternehmen herstellt (vgl. BT-Drs. 17/3698, S. 50). Aufgrund der Einbindung des IQWiG in das Frühbewertungsverfahren findet dessen fachliche Unabhängigkeit also dort ihre Grenzen, wo es um die inhaltliche Ausfüllung und Anwendung rechtlich vorgegebener Begriffe, Kriterien und Grundsätze geht. Ungeachtet dessen, dass die Bewertung des IQWiG keine unmittelbare rechtliche Bindungswirkung entfaltet, ist die Einhaltung des rechtlichen Rahmens bereits bei der Erstellung der IQWiG-Bewertung eine unbedingt wünschenswerte Anforderung, da die	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rechtsverbindliche Nutzenbewertung des G-BA ganz wesentlich auf dem IQWiG-Bericht fußen kann. Verfahrensfehler, die vom G-BA nicht korrigiert werden, könnten sich in der G-BA-Entscheidung fortsetzen. Sie sollten daher bereits vom IQWiG grundsätzlich vermieden werden. Darüber hinaus vermindert dies den Aufwand im gesamten nachfolgenden Verfahren für alle Beteiligten. In diesem Zusammenhang sei am Rande erwähnt, dass die Publikation der vom IQWiG im Rahmen des Verfahrens nach § 35a SGB V durchgeführten Bewertungen als Gesundheitsinformation auf der Homepage www.gesundheitsinformation.de unmittelbar nach der Veröffentlichung der Frühbewertung (vorliegend wurde die Gesundheitsinformation für Stribild® am 16.09.2013 eingestellt), verfahrensfehlerhaft erfolgt. Das IQWiG wird auch hier im Bereich der öffentlich-rechtlichen Aufgabenwahrnehmung durch den G-BA tätig und unterliegt den daraus resultierenden öffentlich-rechtlichen Bindungen. Die Gesundheitsinformationen auf Basis der Frühbewertungen nach § 35 a SGB V werden entgegen der gesetzlichen Vorgabe (§ 135 a Abs. 5 S. 1 SGB V) und der eigenen Methodik ohne Beteiligung der Fachkreise veröffentlicht. Im vorliegenden Fall kommt erschwerend hinzu, dass sich so auch die inhaltlichen Mängel der Bewertung in der Gesundheitsinformation fortsetzen. Das IQWiG hat bei Erstellung der vorliegenden Bewertung seine Aufgabe in dem vorbeschriebenen Sinne nicht ausfüllt. So stehen nach Auffassung des Verbandes wesentliche Grundla-	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gen der Bewertungsentscheidung des IQWiG nicht im Einklang mit den rechtlichen Vorgaben. Dies betrifft insbesondere die mangelnde Beachtung • des allgemein anerkannten Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse (§ 2 Abs. 1 S. 3 SGB V), • der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin (§ 5 Abs. 3 S. 2 AMNutzenV) • des Arzneimittelzulassungsrechts sowie • der Drittbindungswirkung der Bewertungsentscheidung der Zulassungsbehörde (§ 7 Abs. 2 S. 6 AMNutzenV, § 92 Abs. 2 S. 12 SGB V). Aus Sicht des BPI trägt daher die Bewertung des IQWiG das Bewertungsergebnis nicht. Generell ist anzumerken, dass aufgrund der Resistenzbildung des HI-Virus für die HIV-Therapie - ähnlich wie bei der Bekämpfung von MRSA – die Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe bei dieser Erkrankung von großer Bedeutung ist. Die Verbreiterung des zur Verfügung stehenden Therapiespektrums durch neue Wirkstoffe stellt hier an sich bereits einen besonderen Wert dar. 1. Betrachteter Endpunkt/ Untersuchungszeitpunkt Das IQWiG betrachtet entgegen früherer Bewertungen (vgl. Em-	Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) - Auftrag A 12-02 und Rilpivirin (Edurant®) - Auftrag A 12-04) und entgegen arzneimittelzulassungsrechtlicher Vorgaben einen zuvor vom pU nicht spezifizierten Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse“ (CDC-C) als primären Morbiditätsendpunkt. Die AIDS-definierenden Ereignisse wurden zwar entsprechend der Empfehlung der Zulassungsbehörde in den durchgeführten Studien des pU mit erhoben – präspezifizierte klinische Endpunkte waren jedoch validierte, von der EMA empfohlene Morbiditäts-surrogate Viruslast < 50 Kopien/ml sowie die CD4-Zellzahl. Nach der einschlägigen EMA-Leitlinie sollten klinische Endpunkt-Studien ausschließlich in „speziellen Situationen“, wie beispielsweise der Evaluierung alternativer Therapien oder spezifischer Therapiemodalitäten ohne Einfluss auf die Viruslast, oder in Langzeitstudien durchgeführt werden (vgl. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection , Stand November 2008, S. 4). Die vorrangige Berücksichtigung des nicht präspezifizierten Endpunktes „AIDS-definierende Ereignisse“ widerspricht somit sowohl arzneimittelzulassungsrechtlichen Kriterien als auch dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin (vgl. § 5 Abs. 2 S. 3 AMNutzenV). Hinzu kommt, dass dadurch hochrangige Evidenz im Ergebnis zum Nachteil von Stribild® ausgeklammert wird. Dieses Vorgehen weicht außerdem von den IQWiG-Bewertungen	zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierenden Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant. Gemäß der CDC Definition des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes. Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird. Unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF erlitten zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF (8 Patienten vs. 1 Patient). Aus den vorgelegten Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob Ereignisse von Patienten, die bereits zu Studienbeginn die Diagnose AIDS aufwiesen, im Studienverlauf erneut gezählt wurden. Davon betroffen waren 28 (8,0 %; EVG/COBI/FTC/TDF) bzw. 24 (6,8 %; EFV/FTC/TDF) Patienten. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Patienten zeigen allerdings, dass der Gruppenunterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF sogar geringfügig größer wird und damit durch den Einbezug dieser Patienten in die Analyse der Effekt eher unterschätzt wird.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für Eviplera® (Auftrag A 12-02) und Edurant® (Auftrag A 12-04) ab, in denen Viruslast und CD4-Zellzahl als ausreichend valide Surrogatparameter auf Endpunktebene berücksichtigt wurden. Damit verlässt das IQWiG auch den in §§ 6 Abs. 3 S. 1 AMNutzenV, 35 a Abs. 6 S. 2 SGB V postulierten Grundsatz der Wettbewerbsneutralität. Bei gleich gerichteten Therapien sind - auch im Sinne verlässlicher Rahmenbedingungen - einheitliche Bewertungsgrundsätze anzuwenden. Diese Kritik greift auch für den berücksichtigten Untersuchungszeitpunkt, den das IQWiG für Stribild® ohne nähere Begründung bei 96 Wochen ansetzt („...wird jedoch die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten als sinnvoll erachtet...“, IQWiG-Bericht, S.46), obwohl der pU eine Metaanalyse zweier Studien zu den 48-Wochen-Daten vorgelegt hat. Vor dem Hintergrund der einleitenden Ausführungen zur Verantwortung des IQWiG im Rahmen des Frühbewertungsverfahrens trifft wie den G-BA auch das IQWiG die Pflicht, seine Überlegungen vollständig, konsistent und verständlich darzulegen (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil v. 22.06.2012 – L 1 KR 296/09 KL, Rn. 109 ff.). Dies hat das IQWiG für die Berücksichtigung nur der 96-Wochen-Daten nicht getan – im Gegenteil: Diese Festlegung ist auch deshalb nicht nachvollziehbar, weil das IQWiG selbst bei der Metaanalyse die Ergebnisse der Studien zu den Untersuchungszeitpunkten Wochen 48 und 60 poolt und dort ausführt: „Die Kombination der leicht unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird da-	Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zum Zeitpunkt des Auftretens der AIDS-definierenden Ereignisse eingereicht. Von den insgesamt neun aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-C) traten drei Ereignisse innerhalb von 16 Tagen nach Therapiebeginn auf, 2 Ereignisse unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF und 1 Ereignis für EFV/FTC/TDF und könnten im o.g. Sinne als IRIS-Fälle gewertet werden. Weiterhin trat bei 1 Patienten unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF ein Abfall der CD4-Zellzahl auf < 200/µL auf und wurde als AIDS-definierendes Ereignis gewertet. Die als AIDS-definierendes Ereignis gewertete Kryptosporidien-Infektion war laut Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht als chronische Infektion zu werten und würde daher nicht den CDC-Kriterien entsprechen. Ob es sich bei der dokumentierten Kryptosporidien-Infektion um eine nicht-chronische oder chronische Infektion handelte, kann aus den vorgelegten Unterlagen nicht entnommen werden. Es bleibt dahingestellt, ob dieses Ereignis als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist. Der statistisch signifikante Unterschied für den Endpunkt AIDS-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei nicht als problematisch angesehen“ (IQWiG-Bericht, S. 48). 2. Berechnungsmethodik Der pU hat im Dossier Odds Ratios verwendet. Das IQWiG hat für die Bewertung wiederum auf den Effektschätzer Relative Risiken (RR) umgerechnet. Aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsmethoden weichen die Ergebnisse jetzt stark voneinander ab. Dieses Vorgehen scheint fragwürdig, insbesondere weil auch der G-BA in der Regel Odds Ratios verwendet. Hier ist es erforderlich, dass der G-BA sich eindeutig positioniert und dem IQWiG insoweit eindeutige Vorgaben macht. 3. Bewertung des Schadens Das IQWiG prüft unter dem Aspekt des patientenrelevanten Endpunkts „Nebenwirkungen“ die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) (IQWiG-Bericht, S. 27), die unter Stribild statistisch signifikant größer ist (8 zu 1). Daraus folgert das IQWiG einen Beleg für einen größeren Schaden, der sich im Gesamtergebnis in einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Stribild für therapienaive Patienten niederschlägt. Nach der Legaldefinition in § 4 Abs. 13 AMG sind Nebenwirkungen schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. Kennzeichnend für die Nebenwirkung ist also das Bestehen eines Kausalzusammenhangs. Diesen unterstellt das IQWiG bei den SUEs ohne nähere Prüfung allein aufgrund der durchgeführten Randomisierung. Dies ist je-	definierende Ereignisse bleibt allerdings auch nach Herausnahme der genannten Fälle bestehen (4 Patienten in der Gruppe EVG/COBI/FTC/TDF vs. kein Patient in der Gruppe EFV/FTC/TDF). Die Anzahl der insgesamt aufgetretenen Ereignisse ist jedoch gering. Das Argument zu den Berechnungsmethoden hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
doch nicht zulässig. Denn nach der Begriffsdefinition in § 3 Abs. 6 GCP-V ist ein unerwünschtes Ereignis jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Für das UE ist daher lediglich der zeitliche Zusammenhang entscheidend. Die UEs fließen in die Studienberichte ein, denn der Prüfer meldet dem Sponsor alle UEs nach § 12 Abs. 4 GCP-V. Der Sponsor sammelt diese Meldungen und übermittelt diese z. B. im Rahmen des Jahresberichts (vgl. § 13 Abs. 1 GCP-V). Nur die sogenannten SUSARs, also die echten Verdachtsfälle, meldet der Sponsor binnen 15 Tagen an die Bundesoberbehörde (§ 13 Abs. 2 Satz 1 GCP-V). Bei den SUSARs besteht die Vermutung eines Kausalzusammenhangs. Die Kausalitätsbeurteilung erfolgt entsprechend der CT-3 Guideline in der Regel durch den Prüfarzt (vgl. Nr. 7.3.2 der CT-3-Guideline). Für die unmittelbare Risiko-Nutzen-Abwägung im Rahmen der klinischen Prüfung sind also nur die SUSARs relevant. Ein UE impliziert somit keinen Kausalzusammenhang und somit auch keine Patientenrelevanz. Die Schlussfolgerung eines größeren Schadens von Stribild® in Bezug auf Nebenwirkungen lediglich aufgrund quantitativer Betrachtung der SUEs ist daher schlichtweg falsch. Die maßgeblich auf diesem Aspekt beruhende Gesamtbewertung,	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nämlich, dass für Stribild® für therapienaive Patienten ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vorliegt, verstößt somit auch gegen die Feststellungen der Zulassungsbehörde zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Stribild®, da die IQWiG-Beurteilung und die Beurteilung der EMA auf den gleichen Studien und der gleichen Datenlage beruhen (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV). Wäre die Bewertung des IQWiG richtig, hätte nach den Kriterien des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG die arzneimittelrechtliche Zulassung für Stribild® nicht erteilt werden dürfen. Diese unterschiedliche Bewertung beruht maßgeblich auf dem falschen Umgang des IQWiG mit den SUEs. 4. Bewertung der vorbehandelten Patienten Für vorbehandelte Patienten liegen keine unmittelbaren klinischen Daten vor. Jedoch hat die EMA die Zulassung für Stribild auch für die vorbehandelten Patienten, soweit sie keine Resistenzen aufweisen, ausschließlich auf Basis der klinischen Daten zu den nichtvorbehandelten Patienten erteilt. Die EMA hat also die Daten entsprechend extrapoliert. Aufgrund der Vorgreiflichkeit der arzneimittelrechtlichen Bewertung ist das IQWiG nicht dazu berechtigt, die Übertragbarkeit dieser Daten zu negieren. Das IQWiG hätte sich also mit der Übertragbarkeit der Daten beschäftigen müssen, was jedoch nicht geschehen ist.	Für die Patientengruppe der vorbehandelten Patienten lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) ist daher für diese Population nicht belegt. Die im Rahmen der Zulassung vorgenommene Übertragung der Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten auf bereits antiretroviral vorbehandelte Patienten ist für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht geeignet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

BT-Drs. 17/10156

BT-Drs. 17/3698

Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection, Stand November 2008

LSG Berlin-Brandenburg, Urteil v. 22.06.2012 – L 1 KR 296/09 KL

Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3')

5.7 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.

Datum	24.09.2013
Stellungnahme zu	IQWiG-Bericht 191 Elvitegravir-Fixkombination / Nutzenbewertung gemäß §35 ASGB V
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Geschäftsstelle: Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn Für den Vorstand der DAIG: Prof. Dr. med. Georg Behrens, Präsident Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Wissenschaftlicher Sekretär

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

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)
4 Tab 2	Anmerkung: Die vom GBA vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten orientiert sich am in der klinischen Praxis bewährten Entscheidungsprozess unter Berücksichtigung der viralen, patienten- und medikamentenspezifischen Eigenschaften. Diese Definition hat jedoch zur Folge, dass eine große Kombinationsvielfalt von Substanzen denkbar ist, selbst wenn die wenigen Medikamente, für die nur eine Zulassung bei therapienaiven Patienten besteht (z.B. Rilpivirin), unberücksichtigt bleiben. Hier wäre eine weitere Spezifizierung oder Beschreibung von Kombinationsprinzipien im Vorfeld begrüßenswert gewesen, die ggf. auf eine oder mehrere zweckmäßige Vergleichstherapie(n) abzielten. Als vorbehandelte Patienten zählen gemäß des Zulassungstextes von EVG/COBI/FTC/TDF nur solche, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assozii-	Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei Nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI) (Emtricitabin plus Tenofovir-disoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem Nicht-Nukleosidalen Inhibitor der Reversen Transkriptase (NNRTI) (Efavirenz) eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoff/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen Die Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	iert sind. Uns sind in der internationalen Literatur keine Studien bekannt, die ausschließlich dieses spezifische Patienten-kollektiv untersuchen oder in Subanalysen ausgewertet haben. Angesichts der vielfältigen Therapiemöglichkeiten ist die Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (G-BA) bei dieser hoch-spezifischen Auswahl vorbehandelter Patienten für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF (Fachinformation) zwangsläufig beliebig. Dies schränkt eine auf wissenschaftlich adäquaten Studien basierende Ermittlung des Zusatznutzens erheblich ein, wie auch die folgenden Erläuterungen verdeutlichen mögen. Bei vorbehandelten Patienten sind zwei Szenarien für eine Therapieumstellung relevant: 1. Umstellung aufgrund eines virologischen Versagens, 2. Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen oder Adhärenzproblemen. Ad 1) Das Folgeregime nach einem virologischen Versagen berücksichtigt in unterschiedlicher Gewichtung die Möglichkeit/Tatsache einer bereits bestehenden Resistenzmutation gegen Komponenten der festzulegenden Folgetherapie. Bei einigen Medikamentenklassen, wie den nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), kann eine Mutation zur vollkommenen Wirkungslosigkeit eines Medikamentes führen, die die Verwendung dieser Substanz ausschließt. Andere Medikamente, wie z.B. Ritonavir-geboostete Proteaseinhibitoren, können durch eine oder auch mehrere Mutationen in ihrer Wirksamkeit zwar beeinträchtigt,	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aber noch klinisch wirksam sein, und kommen therapeutisch in Betracht. Demgegenüber kann EVG/COBI/FTC/TDF nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen keine Resistenz gegen eine der Substanzen dieser Kombination besteht. Um gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF adäquate Vergleichstherapien und virologische Konstellationen zu finden, könnten nur Patienten aus Studien berücksichtigt werden, die nachweislich keine Resistenzmutation gegen Medikamente ihrer neuen Therapie aufweisen. In der klinischen Routine gibt es diese Patienten selbstverständlich, aus klinischen Studien stehen jedoch aus unserer Sicht keine Vergleichsgruppen mit ausreichenden Patientenzahlen und mit den entsprechenden Charakteristika zur Verfügung. Die Situation wird noch komplexer, wenn man berücksichtigt, dass einige erworbene Resistenzmutationen die Wirksamkeit eines Medikamentes der neuen Therapie erhöhen können (Bsp. M184V Mutation: Setzt die Wirkung von Lamivudin und Emtricitabin drastisch herab, die Wirkung von Zidovudin aber herauf [1]). Dieselbe Mutation weist einen negativen Einfluss auf die Replikationsfähigkeit von HIV auf und kann die Viruslast günstig beeinflussen [1]. Zusammenfassend wäre es also zu erwarten, dass die Therapie EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu anderen in klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten getesteten Kombination tendenziell eine bessere Wirksamkeit erreichen würde, weil die Resistenzvoraussetzungen (keine Resistenz) der Fachinformation EVG/COBI/FTC/TDF die Vergleichstherapie benachteiligt.	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ad 2) Es könnten alternativ Studien berücksichtigt werden, in denen eine Therapie bei antiviral guter Wirksamkeit aufgrund von Nebenwirkungen oder Adhärenzproblemen auf EVG/COBI/ FTC/TDF umgesetzt wurde. Diese Studien sind jedoch so konzipiert, dass eine äquipotente Wirksamkeit gezeigt werden soll. Aus ethischen Gründen muss der Umstellung eine ausreichend lange Virussuppression vorausgehen, die nur erreichbar ist, wenn keine entscheidenden subjektiven oder schweren Nebenwirkungen auftreten. Sie sind daher aufgrund ihres Designs im Allgemeinen nicht geeignet, um valide Argumente für einen Zusatznutzen herzuleiten. Im Gegenteil versuchen sie in der Regel, ohne Vergleichsarm den Nutzen der neuen Therapie vorwiegend aufgrund der Selektion von Patienten mit bestimmten Nebenwirkungen (z.B. Lipiderhöhungen) zu beschreiben [2]. Beim Versuch, eine equipotente antivirale Wirksamkeit im Vergleich zur Vortherapie zu belegen, tendieren sie dazu, die Folgetherapie zu optimistisch einzuschätzen [2]. Wir stimmen prinzipiell der Einschätzung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zu, dass die Daten aus klinischen Studien mit therapienaiven Patienten bezüglich der antiviralen Wirksamkeit auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können. Dies begründet sich vorwiegend darin, dass im Hinblick auf die (auszuschließenden) Resistenzen gegen EVG/COBI/FTC/TDF durch die EMA striktere Vorgaben definiert wurden, als in bis-herigen Studien zur Folgetherapie nach virologischem Versagen.	Für die Patientengruppe der vorbehandelten Patienten lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) ist daher für diese Population nicht belegt. Die im Rahmen der Zulassung vorgenommene Übertragung der Ergebnisse von nicht vorbehandelten Patienten auf bereits antiretroviral vorbehandelte Patienten ist für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht geeignet.

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

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)
	Vorgeschlagene Änderung:	
16 Abs.1	Anmerkung: Aus der Fachinformation geht hervor, dass EVG/COBI/FTC/TDF als Arzneimittel nur bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von $\geq 70 \text{ ml/min}$ angewendet werden darf bzw. dass bei Patienten mit einer GFR $\leq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet wird, außer wenn EVG/COBI/FTC/TDF nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt. Aus dieser Definition - ein Resultat der Zulassungsstudien - ergibt sich, dass es weder für therapie-naive noch für vorbehandelte Patienten mit einer eGFR $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ eine zweckmäßige Vergleichstherapie für EVG/COBI/FTC/TDF geben kann, da in diesem Fall eben diese zweckmäßige Vergleichstherapie bevorzugt eingesetzt werden müsste. Hieraus ergibt sich die nach unserer Einschätzung absurde Situation, dass für die Vergleichstherapien für EVG/COBI/FTC/TDF nur Patienten mit einer eGFR von $> 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in die Beurteilung eines Zusatznutzens eingehen müsste. Mit anderen Worten: Alle Patienten mit einer eGFR $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in den vom IQWiG und pU berücksichtigten Studien müssten aus der Bewertung fallen. Gleiches gilt für vorbehandelte Patienten, wenn denn zweckmäßige	Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichstherapien definiert werden können. Dies könnte eine relevante Verschiebung der Beurteilung renaler Ereignisse zur Folge haben. Vorgeschlagene Änderung:	
27 Abs.2	Anmerkung: Wir sind der Ansicht, dass gesundheitsbezogene Lebensqualitätsdaten unbedingt im Rahmen der Zulassungsstudien von HIV-Medikamenten berücksichtigt werden sollen. Pharmazeutische Unternehmen sollten bei der Planung solcher Studien diesen Aspekt berücksichtigen.	In den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben, obgleich diese Daten aus Sicht des G-BA bedeutsam sind. Informationen zu diesem Endpunkt sind insbesondere wichtig, um besser beurteilen zu können, inwiefern sich Vor- oder Nachteile bei weiteren Endpunkten (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrischer Ereignisse oder Hautausschläge) tatsächlich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken.
26	Anmerkung: Einer der treibenden Gründe für die Entscheidung des IQWiG für einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF betrifft den Endpunkt „AIDS-definierendes Ereignis“. Wir begrüßen es, dass durch das IQWiG prinzipiell die Surrogatmarker HI-Viruslast und CD4 ⁺ Helferzellen als valide für die antivirale Wirksamkeit von HIV-Therapien bei der Behandlung von therapie-naiven Patienten berücksichtigt werden. Auch künftig werden entsprechende Studien mit Berücksichtigung klinischer Endpunkte aus	Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein. Der statistisch signifikante Unterschied für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 beigelegt werden.</i>	
	rein praktikablen Gründen nicht mehr durchgeführt werden können. Kommt es in Zulassungsstudien, wie im vorliegenden Fall, zu einer relevanten Anzahl von AIDS-definierenden Ereignissen und gar zu einer Ungleichgewichtung zwischen den Vergleichsarmen, empfiehlt die DAIG eine detaillierte Prüfung/Validierung der Endpunkte und ggf. klinische Abwägung der Einzelfälle. Die europäische Zulassungsbehörde berücksichtigt in ihren Bewertungen die CDC-Klassifikation von AIDS-Manifestationen (ohne die Definition „Helferzellen <200/ml“ als AIDS-Ereignis) und empfiehlt die genaue Erfassung und den Bericht dieser Ereignisse im Rahmen klinischer Studien. Leider sind entsprechende Informationen zu den AIDS-Ereignissen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens nicht zu entnehmen. Antiretrovirale Kombinationstherapien haben einen sehr guten Effekt zur Reduktion der Inzidenz von z.B. Kaposi-Sarkomen und anderen AIDS-assoziierten Tumoren [3-9]. Opportunistische Erkrankungen können als Folge eines Therapieversagens auftreten (d.h. oft mit nachweisbarer Plasmavirämie) und damit Ausdruck eines virologischen Versagens sein. Andererseits können AIDS-definierende Erkrankungen auch bei antiviral effektiver HIV-Therapie auftreten [10, 11]. Darüber hinaus können sie Folge einer „Demaskierung“ durch die Erholung des Immunsystems sein („IRIS“) und sind somit nicht Ausdruck eines Versagens, sondern vielmehr des Erfolges der Therapie sein [12-15]. Schließlich kann	bleibt allerdings auch nach Herausnahme der genannten Fälle bestehen Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zum Zeitpunkt des Auftretens der AIDS-definierenden Ereignisse eingereicht. Von den insgesamt neun aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-C) traten drei Ereignisse innerhalb von 16 Tagen nach Therapiebeginn auf, 2 Ereignisse unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF und 1 Ereignis für EFV/FTC/TDF und könnten im o.g. Sinne als IRIS-Fälle gewertet werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtwertung kein größerer oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt.

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich die Immunantwort gegenüber verschiedenen Erregern unterschiedlich erholen, sodass ein Rezidiv einer opportunistischen Erkrankung anders zu werten ist als ein erstmaliges Auftreten, z.B. im Falle eines Kaposi-Sarkoms. Darüber hinaus sollte bei allen Berichten von AIDS-Ereignissen der Zeitpunkt des Auftretens im Rahmen der klinischen Studien zur Beurteilung berücksichtigt werden. AIDS-Ereignisse innerhalb der ersten ein bis zwei Monate nach Therapieeinleitung sind u.U. nicht aufgrund einer nichtausreichenden Wirksamkeit der Therapie einzuschätzen, sondern dem weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns geschuldet (s. oben, IRIS).	Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) fest.
33 letzter Abs.	Anmerkung: Beim Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von EVR/COBI/FTC/TDF bei Männern verschwindet für Frauen. Zwar berücksichtigt das IQWiG diesen Punkt nicht für die Bewertung, da „sich für das Merkmal Geschlecht keine weiteren Interaktionen zeigten und zudem zwischen den Merkmalen Geschlecht und Ethnie potenzielle Abhängigkeiten bestehen.“ Trotz der Nichtberücksichtigung der Effektmodifikation Geschlecht fällt auf, daß die statistische	Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

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)
	Suche nach Effektmodifikationen gelegentlich zu Subgruppenanalysen mit sehr kleinen Fallzahlen führt. In diesem Fall wird innerhalb der im Vergleich zu den Männern (n=623) kleinen Gruppe von Frauen (n=77) ein Vergleich der weiblichen Studienteilnehmer im Behandlungsarm EVR/COBI/FTC/TDF (n=41) und EFV/FTC/TDF (n=36) statistisch bewertet. Das veranlasst uns, einerseits darauf zu drängen, dass pharmazeutische Unternehmen mehr Frauen in klinischen Studien für neue HIV-Medikamente berücksichtigen. Andererseits ist zu fordern, dass z.B. prozentuale Untergrenzen für erforderliche Patientenzahlen in Subgruppenanalysen benannt werden, um noch zu klinisch nachvollziehbaren Beurteilungen zu gelangen. Eine fehlende Berücksichtigung der statistischen Konzeption der Studien und eine u.U. fehlende Korrektur für multiple Vergleiche könnten andernfalls zu irreführenden Schlussfolgerungen führen.	

Literaturverzeichnis

1. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev.* 2008 Apr-Jun;10(2):67-84
2. Carr A, Hoy J, Pozniak A. The ethics of switch/simplify in antiretroviral trials: non-inferior or just inferior? *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001240.
3. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, De Castro N, Berger JL, Dupont C, Lavolé A, Pradier C, Salmon D, Simon A, Martinez V, Costagliola D, Grabar S; on behalf of the French Hospital Database on HIV–ANRS CO4 Cohort. Risk of AIDS-Defining Cancers Among HIV-1-Infected Patients in France Between 1992 and 2009: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *Clin Infect Dis.* 2013 Aug 28. [Epub ahead of print] PMID: 23899679.
4. Schwarcz L, Chen MJ, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS.* 2013 Feb 20;27(4):597-605.
5. Petoumenos K, van Leuwen MT, Vajdic CM, Woolley I, Chuah J, Templeton DJ, Grulich AE, Law MG; Australian HIV Observational Database. Cancer, immunodeficiency and antiretroviral treatment: results from the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Med.* 2013 Feb;14(2):77-84.
6. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hall HI, Li J, Goedert JJ, Morton LM, Hartge P, Engels EA. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. *JAMA.* 2011 Apr 13;305(14):1450-9.
7. Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, Furrer H, Hasse B, Levi F, Probst-Hensch NM, Schmid P, Franceschi S; Swiss HIV Cohort Study. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008 Jan 11;22(2):301-6.
8. Bonnet F, Balestre E, Thiébaud R, Morlat P, Pellegrin JL, Neau D, Dabis F; Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Factors associated with the occurrence of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: Aquitaine Cohort, France. *Clin Infect Dis.* 2006 Feb 1;42(3):411-7.
9. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, Fraser S, Agan BK, Wegner S. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS.* 2009 Jan 2;23(1):41-50.
10. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med.* 2007 Sep 27;357(13):1352-3.
11. Krown SE, Lee JY, Dittmer DP; AIDS Malignancy Consortium. More on HIV-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 2008 Jan 31;358(5):535-6.
12. French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2009 Jan 1;48(1):101-7.
13. Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, Newell K, Ssebowa P, Franco V, Nalugoda F, Wawer MJ, Gray RH, Quinn TC, Reynolds SJ; Rakai Health Sciences Program.

Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2013 Sep;208(5):839-46.

14. Lai RP, Nakiwala JK, Meintjes G, Wilkinson RJ. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. Eur J Immunol. 2013 Aug;43(8):1995-2002.
15. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):424-33.

5.8 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	07.10.2013
Stellungnahme zu	Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil STRIBILD®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir zitieren aus S. 6. der Dossierbewertung <i>„Da jedoch in den vorgelegten Studien auch der eigentlich patientenrelevante Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse]) erhoben wurde, wurden die beiden Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt, flossen aber nicht in die abschließende Abwägung zum Zusatznutzen ein.“</i> und nehmen hierzu wie folgt Stellung: 1. Veränderungen der HIV-RNA-Spiegel sind unseres Ermessens ein geeigneter, valider und validierter Endpunkt. Die FDA "Guidance for Industry Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment" führt dies wie folgt aus: <i>"Most antiretroviral drugs initially entered the market via accelerated approval based on changes in surrogate endpoints, primarily plasma HIV-RNA levels but also CD4+ cell counts, before routine monitoring with HIV-RNA. Before 1997, traditional approvals were based on clinical endpoint trials assessing the effects of a drug on mortality and/or HIV disease. With the success of combination therapy, subsequent decline</i>	Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu inzidenten AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen und der CD4-Zellzahl vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“. Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierenden Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant. Gemäß der CDC Definition des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes. Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird. Unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF erlitten zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>of HIV related illnesses (Palella et al. 1998; Hogg et al. 1999), and the routine use of HIV-RNA monitoring to assess response to treatment, it became clear that a requirement for clinical endpoint trials for every traditional approval was no longer feasible. In July 1997, we convened an advisory committee meeting to consider the use of changes in HIV-RNA levels as endpoints in clinical trials supporting traditional approval of antiretrovirals. In 1996 and 1997, a collaborative group of pharmaceutical, academic, and government scientists investigated relationships between treatment-induced changes in HIV-RNA levels and clinical endpoints collected from ongoing and completed antiretroviral trials (Murray et al. 1999; Hill et al. 1999). Several analyses of more than 5,000 patients in multiple trials identified a relationship between initial decreases in plasma HIV-RNA levels and reduction in the risk of clinical progression and death. This relationship was observed across a range of patient characteristics including pretreatment CD4⁺ cell counts and HIV-RNA levels, prior drug experience, and treatment regimen (Marschner et al. 1998). Based on these data, the Antiviral Drug Advisory Committee concluded that treatment induced decreases in HIV-RNA levels were highly predictive of meaningful clinical benefit and that HIV-RNA measurements could serve as endpoints in trials designed to sup-</i>	AIDS-definierendes Ereignis als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF (8 Patienten vs. 1 Patient). Aus den vorgelegten Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob Ereignisse von Patienten, die bereits zu Studienbeginn die Diagnose AIDS aufwiesen, im Studienverlauf erneut gezählt wurden. Davon betroffen waren 28 (8,0 %; EVG/COBI/FTC/TDF) bzw. 24 (6,8 %; EFV/FTC/TDF) Patienten. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Patienten zeigen allerdings, dass der Gruppenunterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF sogar geringfügig größer wird und damit durch den Einbezug dieser Patienten in die Analyse der Effekt eher unterschätzt wird. Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunkonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zum Zeitpunkt des Auftretens der AIDS-definierenden Ereignisse eingereicht. Von den insgesamt neun aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-C) traten drei Ereignisse innerhalb von 16 Tagen nach Therapiebeginn auf, 2 Ereignisse unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF und 1 Ereignis für EFV/FTC/TDF und könnten im o.g. Sinne als IRIS-Fälle gewertet werden. Weiterhin trat bei 1 Patienten unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>port both accelerated and traditional approvals. Specifically, the committee stated that accelerated approvals could be based on studies that show a drug's contribution toward shorter term reductions in HIV-RNA (e.g., 24 weeks), a surrogate endpoint "reasonably likely to produce long- term benefits," while traditional approvals could be based on trials that show a drug's contribution toward durability of HIV-RNA suppression (e.g., for at least 48 weeks), a surrogate endpoint more convincingly related to long-term benefit in the setting of life long therapy. The committee also recommended that changes in CD4+ cell counts be consistent with observed HIV-RNA changes when considering approval of an antiretroviral drug."</i> AIDS-definierende Ereignisse bergen zudem unterschiedlichste Mortalitätsrisiken und werden dennoch gleich gewichtet (Neaton et al.,1994; Petruckevitch et al., 1998). Bei den heute akzeptierten Studiendauern von in der Regel 48 oder 96 Wochen kommen sie bei erfolgreich suppressierten Patienten nur noch sehr selten vor und empfehlen sich daher nur bei schlechtem virologischen/immunologischen Ansprechen (Raffi et al., 2001).	ein Abfall der CD4-Zellzahl auf < 200/μL auf und wurde als AIDS-definierendes Ereignis gewertet. Die als AIDS-definierende Ereignis gewertete Kryptosporidien-Infektion war laut Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht als chronische Infektion zu werten und würde daher nicht den CDC-Kriterien entsprechen. Ob es sich bei der dokumentierten Kryptosporidien-Infektion um eine nicht-chronische oder chronische Infektion handelte, kann aus den vorgelegten Unterlagen nicht entnommen werden. Es bleibt dahingestellt, ob dieses Ereignis als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist. Der statistisch signifikante Unterschied für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bleibt allerdings auch nach Herausnahme der genannten Fälle bestehen (4 Patienten in der Gruppe EVG/COBI/FTC/TDF vs. kein Patient in der Gruppe EFV/FTC/TDF). Die Anzahl der insgesamt aufgetretenen Ereignisse ist jedoch gering. Das virologische Ansprechen (Time to loss of viral response TLOVR) wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen. Für das virologische Ansprechen zeigte sich weder nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) noch nach 48 Wochen (GS-US-236-0102/GS-US-236-0104) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist ein validierter Surrogatparameter und ist patientenrelevant. CD4-Zellzahlen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Im vorliegenden Fall bestanden signifikante Unterschiede im Endpunkt "AIDS-definierende Ereignisse". Unklar bleibt, wie das Institut bzw. der G-BA vorgehen, sollten aus den o. g. guten Gründen keine signifikanten Unterschiede in den AIDS-definierenden Ereignissen bestehen, wohl aber in den allgemein akzeptierten Endpunkten "Time to Loss of Virological Response (TLOVR)" bzw. "Anteil der Patienten mit HIV-RNA < 50 Kopien/ml".	Der Endpunkt CD4-Zahl hat für Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung und wird daher in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung der HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle. Für die CD4-Zellzahl war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Anstieg der Zellzahl nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) nachweisbar (30 Zellen [1, 60]). Dieser positive Effekt zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigte sich auch im Ergebnis der Metaanalyse nach 60 Wochen. Es bleibt unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt. In beiden Behandlungsarmen lag eine hohe mittlere CD4-Zellzahl sowohl zu Behandlungsbeginn (391 vs. 382) als auch nach 96 Wochen (669 vs. 629) vor. Es ist davon auszugehen, dass zu Behandlungsbeginn bei nicht mehr als 10 % der Patienten die CD4-Zellzahl im Bereich < 200 Zellen/µl lag. In Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl wird kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate,

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtwertung kein größerer oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) fest

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. FDA Guidance for Industry Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, June 2013 accessed at 2013 Sept. 27:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>
2. 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.
3. Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ.* 1999 Mar 9;160(5):659-65.
4. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, Hammer SM, Hughes MD, Johnson VA, Katzenstein DA, Richman DD, Smeaton LM, Spector SA, Saag MS. 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 Jan;177(1):40-7.
5. 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 May 7;13(7):797-804.
6. Neaton JD, Wentworth DN, Rhame F, Hogan C, Abrams DI, Deyton L. Considerations in choice of a clinical endpoint for AIDS clinical trials. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Stat Med.* 1994 Oct 15;13(19-20):2107-25.
7. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Mar 26;338(13):853-60.
8. Petrukevitch A, Del Amo J, Phillips AN, Johnson AM, Stephenson J, Desmond N, Hanscheid T, Low N, Newell A, Obasi A, Paine K, Pym A, Theodore C, De Cock KM. Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions: a retrospective cohort study of 2048 HIV-infected persons in London. *AIDS.* 1998 Jun 18;12(9):1007-13.
9. Raffi F, Chêne G, Lassalle R, May T, Billaud E, Fleury H, Dellamonica P, Leport C; APROCO Study Group. Anti-protease cohort. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials.* 2001 Jul-Aug;2(4):330-5.

5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	07.10.2013
Stellungnahme zu	Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil/ Stribild®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Am 16. September 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertungen für die Kombination von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil (Stribild®) von Gilead Sciences zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1 Infektion veröffentlicht. Die Bewertung erfolgte 1) für therapienaive Patienten im Vergleich zu Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) sowie 2) für vorbehandelte Patienten gegen eine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) aus einer individuellen Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – wobei die Zulassung der Präparate jeweils zu beachten ist. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung unter Einbeziehung patientenrelevanter Endpunkte zum Ergebnis, dass (i) für therapienaive Patienten anhand seiner Gegenüberstellung von positiven und negativen Effekten ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vorläge und (ii) für vorbehandelte Patienten aufgrund fehlender relevanter Studien der Zusatznutzen nicht belegt sei. Die Bewertung des IQWiG für Therapienaive beruht auf zwei re-	In die Bewertung wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104) mit einer randomisierten Behandlungsdauer von 96 Wochen bzw. 60 Wochen. Bei der Studie GS-US-236-0102 handelt es sich um eine Phase-III-Studie mit 707 randomisierten Patienten. In die Nutzenbewertung gingen die Ergebnisse der Interimsanalyse nach 48 bzw. 96 Wochen ein, da die Studie von 96 auf 192 Wochen ausgedehnt wurde (Amendement 2 zum Studienprotokoll am 19.01.2012) und dem zufolge zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Bei der Studie GS-US-236-0104 handelt es sich um eine doppelblinde Zulassungsstudie der Phase-II mit 71 randomisierten Patienten und einer Studiendauer von 96 Wochen, wobei nur die ersten 60 Behandlungswochen doppelblind unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden und in die Bewertung einfließen. In beiden Studien wurde das Kombinationsarzneimittel EVG/COBI/FTC/TDF direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil EFV/FTC/TDF, verglichen. In Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl wird kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz,

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
levante randomisiert kontrollierte Studien (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104), wobei die erste Studie mit einem Auswertungszeitpunkt von 96 Wochen eine noch weiter laufende Phase III-Studie mit 707 Patienten ist, während es sich bei der zweiten mit Auswertungszeitpunkten 48 bzw. 60 Wochen um eine Phase-II-Studie mit 71 Patienten handelt. Beide Studien verwendeten als direkten Komparator die ZVT Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofovir. Insofern die gepoolten Ergebnisse beider Studien diejenigen aus der 96 Wochen Auswertung bestätigten, wurde die Ergebnissicherheit heraufgestuft. Es zeigte sich eine gewisse Effektmodifikation für weiße und nicht-weiße Patienten. Für therapienaive Patienten ergab sich auf Endpunktebene auf der negativen Seite (i) ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen mit beträchtlichem Ausmaß hinsichtlich der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis), (ii) ein Beleg für (Weiße) bzw. Hinweis (Nicht-Weiße) auf einen größeren Schaden mit maximal beträchtlichen Ausmaß und (iii) ein Hinweis auf einen größeren Schaden mit geringem Ausmaß bei den renalen Ereignissen. Auf der positiven Seite zeigten sich hinsichtlich (i) der Vermeidung nicht schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen (Erkrankungen des Nervensystems und Hautausschläge) jeweils ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen und (ii) für Nicht-Weiße ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Aus der Gegenüberstellung der Effekte gelangte das IQWiG zum Ergebnis eines Hinweises auf einen geringeren Nutzen für therapienaive Patienten von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil im Vergleich zur ZVT.	dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtwertung kein größerer oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) fest

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neben den in die „Saldierung“ für die Herleitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen eingegangenen Endpunkten lagen auch weitere positive Effekte vor, die aufgrund ihrer angeblich geringen Effektgröße trotz ihres statistisch signifikanten Unterschieds zur ZVT nicht berücksichtigt wurden (Anstieg der CD4-Zellzahl nach 96 Wochen, Psychiatrische Erkrankungen zu beiden Auswertungszeitpunkten). Dies wirkt sich im Rahmen der vorgenommenen Saldierung zulasten der Prüfintervention. Positiv festzuhalten bleibt, dass das IQWiG in seine Betrachtung zumindest ergänzend deskriptiv die Surrogatendpunkte Virologisches Ansprechen (TLOVR) und CD4-Zellzahl neben dem patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ einbezieht, diese dann allerdings nicht in die abschließende Abwägung zum Zusatznutzen einfließen lässt. Aus dem IQWiG Vorgehen zur „Saldierung“ des Zusatznutzens geht eindeutig hervor, dass es implizite normative Setzungen beinhaltet, die nach Auffassung des vfa nicht diesem Auftragsinstitut gesetzlich übertragen wurden. Die Gegenüberstellung der jeweiligen Effekte bedarf nach Auffassung des vfa zumindest einer Legitimation durch den Entscheidungsträger und einer methodischen Fortentwicklung über eine Gewichtung der Endpunkte beispielsweise durch betroffene Patienten.	
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Ingo Niemetz, Kassel) sowie einen Vertreter einer Selbsthilfegruppe (Armin Schafberger, Deutsche	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) von externen Personen die Nutzenbewertung des

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AIDS-Hilfe e. V.) eingebunden. Bei näherer Betrachtung des wissenschaftlichen Werdegangs und der Veröffentlichungen des vom IQWiG befragten Experten Ingo Niemetz fällt auf, dass dieser – anders als der entsprechende Experte zu den beiden Rilpivirin IQWiG-Berichten Christoph Stephan aus der Infektiologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt mit seinem sich an nationalen und internationalen Forschungsnetzwerken zur Behandlung der HIV-Infektion beteiligendem Studienzentrum – eindeutig als Mitglied einer Praxismgemeinschaft in einer internistischen bzw. hausärztlichen diabetologischen Schwerpunktpraxis über diabetologische Expertise verfügt (Angaben zu seinem Profil: Herr Dr. med. Ingo Carsten Niemetz ist renommierter und erfahrener Facharzt für Innere Medizin. Er hat sich während seiner klinischen Karriere insbesondere mit der Diabetologie beschäftigt. Als erfahrener Sachkundiger und Gutachter für alle Fragen um Zuckererkrankungen ist er ein zuverlässiger Ansprechpartner und Zweitmeinungsspezialist), seine Expertise zu HIV aus öffentlich zugänglichen Quellen allerdings aus dem Jahre 1992/1993 herrührt und sich auf die Beratungen zu HIV-Tests bezieht (Beratungen wegen eines HIV-Antikörper-Tests. Ergebnisse einer Untersuchung in 36 Hausarztpraxen und in einer AIDS-Beratungsstelle). Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenz-gebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der Her-	IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
steller 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.	
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis)“ wurde vom IQWiG ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Laut IQWiG setzt dieser Endpunkt sich „hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Darüber hinaus ist gemäß Definition auch eine niedrige CD4-Zellzahl (z. B. < 200 Zellen/µl) ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.“ Zusätzlich ermögliche dieser Endpunkt laut IQWiG die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und sei somit direkt patientenrelevant. Das Institut verweist hierbei auf die Empfehlung der EMA, ergänzend zu den etablierten Surrogatparametern (wie Viruslast, CD4-Zellzahl) die krankheitsspezifischen klinischen Ereignisse nach CDC-Klassifizierung zu erheben. Diese Vorgehensweise des IQWiG ist nach Auffassung des vfa	Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu inzidenten AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen und der CD4-Zellzahl vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“. Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierenden Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant. Gemäß der CDC Definition des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes. Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegen-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aus mehreren Gründen problematisch. Erstens, diskutiert das Institut diesbezüglich nicht die potenziellen Überschneidungen der Ereignisse, die in den Zulassungsstudien als schwere unerwünschte Ereignisse klassifiziert waren (wie z.B. Kaposi Sarkom, Lymphome, Appendizitis, Zellulitis, etc.) und zugleich in der Auflistung des Appendix B der CDC-Klassifizierung von 1993 für ein Ereignis der Klasse C enthalten sind. Das IQWiG leitet jedoch sowohl aus CDC Klasse C Ereignissen als auch schweren unerwünschten Ereignissen negative Effekte ab, die in der Gesamtschau den positiven Ereignissen gegenüber gestellt werden. Hierbei wäre zumindest eine kritische Auseinandersetzung des Instituts hinsichtlich einer potenziellen Doppelzählung der entsprechenden Ereignisse und deren Einflussnahme bei der Herbeiführung einer Aussage zum Gesamtnutzen durch das IQWiG zu erwarten. Zweitens, relativiert das Institut in der Gesamtbetrachtung der Effekte die endpunktbezogenen Ergebnisse bezüglich des virologischen Ansprechens und der Veränderung der CD4-Zellzahl. Diese Endpunkte wurden laut IQWiG „nur ergänzend dargestellt, da Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse]) vorlagen und bewertet wurden.“ Nach Ansicht des vfa resultiert jedoch aus dieser Herangehensweise des Instituts eine deutliche Verschiebung in der Wertigkeit der vorliegenden Ergebnisse. Das IQWiG verweist hierbei selbst auf die Empfehlung der EMA und führt aus, dass die krankheitsspezifischen klinischen Ereignisse ergänzend zur Viruslast und zur CD4-Zellzahl berichtet werden	den Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird. Unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF erlitten zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF (8 Patienten vs. 1 Patient). Aus den vorgelegten Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob Ereignisse von Patienten, die bereits zu Studienbeginn die Diagnose AIDS aufwiesen, im Studienverlauf erneut gezählt wurden. Davon betroffen waren 28 (8,0 %; EVG/COBI/FTC/TDF) bzw. 24 (6,8 %; EFV/FTC/TDF) Patienten. Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Patienten zeigen allerdings, dass der Gruppenunterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF sogar geringfügig größer wird und damit durch den Einbezug dieser Patienten in die Analyse der Effekt eher unterschätzt wird. Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zum Zeitpunkt des Auftretens der AIDS-definierenden Ereignisse eingereicht. Von den insgesamt neun aufge-

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
soll. In der Bewertung des IQWiG werden jedoch aus den Ergebnissen zu den diesen beiden Endpunkten keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen, obwohl beim virologischen Ansprechen sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen zeigt und bei der CD4-Zellzahl sich ein positiver Effekt (RR=30 [95%-KI: 1; 60], p=0,046) zugunsten von Stribild® nachweisbar ist. Hinsichtlich der Aussagekraft der beiden Endpunkte bleibt es für die IQWiG Bewertung letztlich irrelevant, dass beide Endpunkte als primärer bzw. sekundärer Endpunkt bei den Zulassungsstudien konzipiert waren und damit auch im Fokus der Bewertung durch Zulassungsbehörden standen. Diesbezüglich ist auch zu hinterfragen, warum eine ebenso nach den international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin arbeitende HTA-Institution wie das Scottish Medicines Consortium (SMC) im Rahmen seiner Bewertung den gleichen, aus der Zulassung resultierenden, Evidenzkörper untersucht, jedoch die Bewertung auf die primären und sekundären Endpunkte sowie die Sicherheitsaspekte fokussiert und letztlich auch zu einer vom IQWiG abweichenden Empfehlung kommt. Drittens, kann die klinische Relevanz der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Planung des Endpunktes „CDC Klasse C Ereignisse“ im Rahmen der Studienkonzeption, der niedrigen Ereignisrate und der zu den primären und sekundären Endpunkten abweichenden Ergebnissen nicht abschließend bewertet werden, um hieraus einen Hinweis auf Schaden im Ausmaß beträchtlich abzuleiten. Des Weiteren scheinen die im Rahmen der auf Basis einer Ef-	tretenen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC-C) traten drei Ereignisse innerhalb von 16 Tagen nach Therapiebeginn auf, 2 Ereignisse unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF und 1 Ereignis für EFV/FTC/TDF und könnten im o.g. Sinne als IRIS-Fälle gewertet werden. Weiterhin trat bei 1 Patienten unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF ein Abfall der CD4-Zellzahl auf < 200/μL auf und wurde als AIDS-definierendes Ereignis gewertet. Die als AIDS-definierendes Ereignis gewertete Kryptosporidien-Infektion war laut Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht als chronische Infektion zu werten und würde daher nicht den CDC-Kriterien entsprechen. Ob es sich bei der dokumentierten Kryptosporidien-Infektion um eine nicht-chronische oder chronische Infektion handelte, kann aus den vorgelegten Unterlagen nicht entnommen werden. Es bleibt dahingestellt, ob dieses Ereignis als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist. Der statistisch signifikante Unterschied für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bleibt allerdings auch nach Herausnahme der genannten Fälle bestehen (4 Patienten in der Gruppe EVG/COBI/FTC/TDF vs. kein Patient in der Gruppe EFV/FTC/TDF). Die Anzahl der insgesamt aufgetretenen Ereignisse ist jedoch gering. Das virologische Ansprechen (Time to loss of viral response TLOVR) wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen. Für das virologische Ansprechen zeigte sich weder nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) noch nach 48 Wochen (GS-US-236-0102/GS-US-236-0104) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fektmodifikation gründenden Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen zumindest für Nicht-Weiße mit 0,25 [KI: 0,07; 0,89] ($p=0,021$) in einem gewissen Widerspruch zu den schweren unerwünschten Ereignissen mit 1,21 [KI: 0,67; 2,16] ($p=0,597$) zu stehen, da sich bei deutlich weniger Therapieabbrüchen bei Nicht-Weißen gleichzeitig mehrere schwere unerwünschte Ereignisse, wenn auch nicht statistisch signifikant, zeigen, was eher die Vermutung einer erhöhten Abbruchrate erwarten lassen würde und nicht die kontraintuitiv deutlich geringeren Therapieabbrüche. Ferner geht in der Gegenüberstellung der positiven und negativen Effekte durch das IQWiG der Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen aufgrund seiner angeblichen Geringfügigkeit trotz statistischer Signifikanz nicht ein. Bei dem gepoolten Ergebnis akzeptiert das IQWiG sogar ein Ausmaß, das über der Geringfügigkeit aufgrund eines oberen Konfidenzintervalls von $< 0,9$ liegt, relativiert diese Aussage wiederum wegen dem kürzeren Auswertungszeitpunkt. Nach Auffassung des vfa ist die Relevanz bzw. Geringfügigkeit eines Effektes nicht auf Basis der Präzision dieses Effektes geltend zu machen, sofern ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt, sondern eher auf Basis der Effektstärke bzw. des jeweiligen Effektschätzers oder der in der Biometrie gebräuchlichen Kriterien zur Definition eines minimalen relevanten Unterschieds. Der vfa schlägt aus diesem Grunde vor, diesen Endpunkt in die Betrachtung zur Gesamtaussage des Zusatznutzens mit einzubeziehen. Letztlich sind die Zulassungsstudien nicht auf alle erhobenen Endpunkte gepowert und ein vom IQWiG	Behandlungsarmen. Der Endpunkt CD4-Zahl hat für Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung und wird daher in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung der HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle. Für die CD4-Zellzahl war ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Anstieg der Zellzahl nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) nachweisbar (30 Zellen [1, 60]). Dieser positive Effekt zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigte sich auch im Ergebnis der Metaanalyse nach 60 Wochen. Es bleibt unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt. In beiden Behandlungsarmen lag eine hohe mittlere CD4-Zellzahl sowohl zu Behandlungsbeginn (391 vs. 382) als auch nach 96 Wochen (669 vs. 629) vor. Es ist davon auszugehen, dass zu Behandlungsbeginn bei nicht mehr als 10 % der Patienten die CD4-Zellzahl im Bereich < 200 Zellen/μl lag. In Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl wird kein eindeutiger Vor- oder Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auf Basis seiner eigenen, vom G-BA aufgrund genau solcher normativen Kriterien beinhaltenden nicht akzeptierten Vorgehensweise, hergeleitetes Geringfügigkeitskriterium kann die Aussagekraft dieses Endpunktes nach Auffassung des vfa nicht in Frage stellen. Das Institut stellt im Abschnitt 2.6.2.1 fest, dass das pharmazeutische Unternehmen der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt. Die Nutzenbewertung erfolgt somit gegenüber demselben Komparator wie in den der Zulassung zugrundeliegenden Studien. In einer solchen Konstellation widerspricht jedoch nach Auffassung des vfa die vorliegende IQWiG-Bewertung (Hinweis auf einen geringeren Nutzen bei therapienaiven Patienten) dem Inhalt der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Ferner heißt es auch in der Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“ Das Institut setzt sich damit in seiner Bewertungspraxis über den geltenden sozialrechtlichen Rahmen hinweg. Dies ist nach Ansicht des vfa umso verwunderlicher, da das IQWiG sonst auf den Wortlaut der sozialrechtlichen Vorgaben für die eigenen Bewertungen verweist (z.B. auf §139a SGB V zur Legitimation der verbindlichen Subgruppenanalysen).	bestätigten dieses Ergebnis. Insgesamt 2 Patienten unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF wurden sowohl in der Kategorie AIDS-definierendes Ereignis als auch in der Kategorie SUE gezählt. Wenn diese Patienten aus der Zahl der SUE herausgerechnet werden, verbleibt dennoch ein signifikantes Ergebnis (54/348 vs. 33/352; RR 1,66 [1,10; 2,49]; p=0,014). Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Schlaflosigkeit, abnorme Träume) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Hautausschläge (z. B. Exantheme) werden sehr häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs beobachtet. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Für den Endpunkt Hautausschläge (präspezifizierte Auswahl der bevorzugten Bezeichnungen PT) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxil (TDF) kann es zu schweren renalen Nebenwirkungen kommen. Zwar ist TDF sowohl im Interventions- als auch im Komparator-Arm enthalten, da die Nephrotoxizität von TDF in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat möglicherweise verstärkt wird, wird der Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Renale Ereignisse (präspezifizierte PT-Auswahl) traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 46/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis nicht. Zwar sind bis zu diesem Zeitpunkt ebenfalls bereits mehr renale Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TDF als unter EFV/FTC/TDF aufgetreten, allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Dies ist ggf. auf die geringe Ereignisrate zurückzuführen. Gastrointestinale Nebenwirkungen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen in der Indikation und sind einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch. Sie werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt. Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum einen eine erhöhte Inzidenz für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unter Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF, bei wiederum keinem statistisch signifikantem Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse lassen sich ebenso gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtwertung kein größerer oder geringerer Schaden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF ableiten lässt. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) fest.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs 2 Verfahrensordnung

Des Gemeinsamen Bundesausschusses

**Hier: Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/-
Emtricitabin/Tenofovirddisoproxil**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Oktober 2013
von 10.06 Uhr bis 11.44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld
Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch
Herr Dr. Schuster

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Nouvertné
Herr Dr. May (nicht anwesend)

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

Herr Sandtmann
Frau Ranneberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Becker
Frau Wendel-Busch

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

Herr Dr. Walli
Frau Thoma

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

Frau Lietz
Herr Burgardt

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG):**

Herr Prof. Dr. Behrens

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ):**

Herr Dr. Schewe

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Anhörung im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Es geht um die Substanz EVG/COBI/FTC/TDF zur Behandlung von HIV-Infektionen bei Erwachsenen.

Basis des Stellungnahmeverfahrens und auch der heutigen mündlichen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 12. September 2013, die zu dem Ergebnis kommt, dass bei therapie-naïven Patienten, das heißt bei solchen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind, ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus EFV/FTC/TDF gegeben ist. Das IQWiG sieht für die beiden relevanten Patientengruppen Weiße und Nichtweiße, dass trotz leichter Divergenzen im Ergebnis bei den Ergebnissen auf Endpunktebene negative Therapieeffekte die positiven überwiegen. Bei der zweiten Gruppe, den vorbehandelten Patienten, sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, weil keine relevante Studie vorgelegt worden ist bzw. vorgelegen hat.

Wir haben uns heute im Stellungnahmeverfahren, wie ich glaube, im Prinzip mit drei zentralen Punkten zu beschäftigen. Erstens geht es um die rechtliche Fragestellung, in welchem Verhältnis § 5 Abs. 7 Ziffer 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zu § 7 Abs. 2 Satz 6 steht. Darauf nehmen ja mehrere Stellungnehmer ausführlich Bezug und schließen aus der Regelung des § 7 Abs. 2 Satz 6, dass eben eine Nutzenbewertung in der vom IQWiG in der ersten Fallgruppe vorgesehenen und vorgeschlagenen Art und Weise generell nicht möglich sei. Dann haben wir uns inhaltlich mit der Frage zu beschäftigen, welche Bedeutung AIDS-definierende Erkrankungen als Endpunkte auf Endpunktebene haben, wie Viruslast und andere Dinge im Verhältnis zu den AIDS-definierenden Erkrankungen gesehen werden können. Daraus abgeleitet stellt sich die inhaltliche Frage: Gibt es eine nachweisbare Ursächlichkeit und Kausalität zwischen der Anwendung der Kombination und den AIDS-definierenden Erkrankungen, oder ist das etwas, was zu Beginn einer Therapie regelhaft einzutreten vermag? Wie werden hier dann auch entsprechend die Evidenzen gesehen? Das sind aus meiner Sicht – sage ich mal so – die drei zentralen Punkte, über die wir uns unterhalten sollten und müssen, neben selbstverständlich den anderen Fragestellungen, die Sie vielleicht hier noch einbringen wollen.

Es haben Stellungnahmen abgegeben: Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, die Deutsche AIDS-Gesellschaft, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße hier – und das müssen wir fürs Protokoll festhalten – Frau Dransfeld, Herrn Kandlbinder, Herrn Nowotsch und Herrn Dr. Schuster von Gilead, Herrn Nouvertné von Bristol-Myers – Herr Dr. May hat sich abgemeldet; er ist nicht da –, Herrn Sandtmann und Frau Ranneberg von Janssen, Frau Dr. Becker und Frau Wendel-Busch von MSD, Herrn Dr. Walli und Frau Thoma von ViiV Healthcare, Frau Lietz und Herrn Burgardt vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, dann Herrn Professor Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und Herrn Dr. Schewe von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelasse-

ner Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter. Wenn noch jemand anwesend ist, den ich nicht aufgerufen habe, möge der sich bitte melden. – Dann haben wir das abgeschlossen.

Ich weise darauf hin, dass wir heute Wortprotokoll führen. Deshalb meine herzliche Bitte: Benutzen Sie die Mikrofone, und nennen Sie jeweils Ihren Namen und die Institution oder Firma, für die Sie das Wort ergreifen.

Ich würde vorschlagen, dass wir eine kurze Einführungsrunde machen, in der Sie noch einmal auf die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte eingehen. Die Stellungnahmen haben wir alle – ich sage: wie immer – gelesen und auch zum Gegenstand unseres Wissens und unserer Vorbereitungen gemacht, sodass Sie jetzt die 428 Seiten nicht noch einmal vorzulesen brauchen. Ich bitte Sie vielmehr, sich auf die wesentlichen Punkte zu fokussieren, auf die es für die Entscheidung wirklich ankommt. – Wer möchte beginnen? – Herr Nowotsch, bitte schön. Sie haben das Wort.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Vielen Dank, Herr Hecken. – Meine Damen und Herren! Wir wollen uns kurz fassen und die prägnanten Punkte besonders betonen. Das IQWiG kommt ja zu dem Schluss, dass Stribild® für die nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zur Vergleichstherapie einen Schaden verursacht und dass für die vorbehandelten Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Diese Bewertung ist aus unserer Sicht methodisch, inhaltlich und rechtlich, insbesondere zulassungsrechtlich, nicht haltbar.

Die Punkte, die ich jetzt nenne, sind ganz sicherlich unstrittig, aber ich möchte sie aus gegebenem Anlass heute zur Einleitung ganz bewusst sagen: Erstens. Die Nutzenbewertung ist an die arzneimittelrechtliche Zulassung gebunden. Zweitens. Der Gesetzgeber möchte auch keine Methodenfreiheit im Nutzenbewertungsprozess, sondern, ganz im Gegenteil, der G-BA, aber auch das pharmazeutische Unternehmen sollen ganz bewusst eine rechtssichere und tragfähige Grundlage für die Nutzenbewertung durch das IQWiG erhalten. Das ist ja auch der Grund dafür, dass die inhaltlichen Ausführungen klar geregelt sind, und zwar im Sozialgesetzbuch, in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, in der Verfahrensordnung und auch im Methodenpapier. Das ist die Grundlage, das ist der gesetzliche Rahmen für die Nutzenbewertung. Im Stribild®-Verfahren gab es dagegen durch das IQWiG aber entscheidende Verstöße, insbesondere, weil unter anderem die Bindungswirkung der Zulassung durch das IQWiG gebrochen worden ist.

Laut Sozialgesetzbuch und laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung darf in der Nutzenbewertung der Zulassungsbehörde, also in diesem Fall der EMA, bezüglich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Produktes nicht widersprochen werden. In unserem Fall ist das besonders deutlich, weil bei Stribild® der Komparator der Zulassungsstudie gleichzeitig auch die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Was heißt das? Das heißt, die Datenbasis, auf der die europäische Zulassungsbehörde die Zulassung erteilt hat, ist genau die gleiche Datenbasis, auf der das IQWiG dem Präparat jetzt einen Schaden unterstellt. Wenn die Bewertung des IQWiG also richtig wäre, dann hätte Stribild® die Zulassung gar nicht erhalten können. Das wird gleich deutlich werden, wenn wir über zwei Dinge sprechen werden, nämlich erstens über die AIDS-definierenden Ereignisse und zweitens über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. In beiden Fällen wird das deutlich werden.

Die Bindungswirkung der Zulassung ist auch noch aus einem anderen Grund entscheidend, nämlich für die Bewertung bei den vorbehandelten Patienten. Es ist ja so, dass für die vor-

behandelten Patienten keine unmittelbaren klinischen Daten vorliegen. Die EMA hat für Stribild® die Zulassung aber sowohl für die nicht vorbehandelten Patienten als auch für die vorbehandelten Patienten erteilt. Das heißt, wenn die EMA die Daten der nicht vorbehandelten Patienten als übertragbar auf die vorbehandelten Patienten ansieht, dann kann das, denke ich, durch das IQWiG nicht grundsätzlich negiert und ausgeschlossen werden. Ich könnte vielleicht noch nachvollziehen, dass man dann sagt, der übertragene Zusatznutzen könne womöglich nicht quantifiziert werden, aber es komplett zu negieren und die Augen komplett davor zu verschließen, das geht, glaube ich, nicht. Das geht auch deswegen nicht, weil Stribild® sicherlich kein Einzelfall ist. Dieses Thema wird uns in Zukunft auch weiterhin beschäftigen. Es braucht also eine Lösung, wie man sich damit auseinandersetzen will. Das kann man nicht einfach ausklammern.

Wie kann es also sein, dass das IQWiG bei Stribild® zu einer komplett gegensätzlichen Einschätzung kommt und der europäischen Zulassungsbehörde grundsätzlich widerspricht? Dafür gibt es aus unserer Sicht zwei Gründe.

Der erste Grund: Morbiditätsendpunkte wurden willkürlich ausgewählt. Im Bereich HIV sind die Viruslast und die CD4-Zellzahl die validierten Surrogatparameter für die Morbidität. Seit über 15 Jahren werden alle antiretroviralen Therapien durch alle Zulassungsbehörden auf der Basis von diesen beiden Surrogatparametern zugelassen. Genau diese Parameter, die also maßgeblich für die Nutzenbewertung der europäischen Zulassungsbehörde sind, hat das IQWiG eben nicht berücksichtigt. Was hat das IQWiG stattdessen getan? Stattdessen hat es mit AIDS-definierenden Ereignissen einen Endpunkt herangezogen, der erstens nicht präspezifiziert war und auf den außerdem die untersuchte Studie nicht gepowert war. Das ist vielleicht auch wert, berücksichtigt zu werden. Ein Blick auf weitere im Dossier vorliegende Evidenz hätte gereicht, um zu sehen, dass hier kein Signal vorliegt und dass medizinisch plausibel auch nichts abgeleitet werden kann. Genau diesen Punkt, diesen Schritt haben die Zulassungsbehörden aus gutem Grund getan; denn wir sprechen hier tatsächlich über eine Nutzen-Risiko-Einstufung von Stribild®.

Die Vorgehensweise des IQWiG weicht zusätzlich fundamental von den beiden bisher zu HIV gelaufenen Verfahren ab. Das sind die Verfahren Edurant® und Eviplera®, die vor ungefähr einem Jahr gewesen sind. Auch in diesen beiden Verfahren lagen Informationen zu den AIDS-definierenden Ereignissen vor, wurden in der Nutzenbewertung aber noch nicht einmal erwähnt. Stattdessen wurden in diesen beiden Verfahren die akzeptierten Surrogatparameter Viruslast und CD4-Zellzahl bewertet. Wenn das in dem Verfahren für Stribild® auch gemacht worden wäre, dann hätte das IQWiG für Stribild® nicht einen Schaden abgeleitet, sondern einen Zusatznutzen identifiziert. Aus meiner Sicht verletzt das IQWiG hier eindeutig den Grundsatz der Wettbewerbsneutralität. Ich möchte kurz die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zitieren. Dort steht eindeutig – ich zitiere –: Bei gleichgerichteten Therapien sind einheitliche Bewertungsgrundsätze anzuwenden.

Der zweite Grund dafür, dass das IQWiG in seiner Bewertung grundsätzlich von der EMA abweicht, ist die Tatsache, dass eine undifferenzierte Bewertung des Sicherheitsprofils stattfindet. Vielleicht einen Punkt vorneweg: Das IQWiG führt in seinem Dossier zwar die Überschrift „Nebenwirkungen“ an, dort untersucht es aber gerade nicht den patientenrelevanten Endpunkt Nebenwirkungen, sondern die unerwünschten Ereignisse. Warum ist das wichtig? Ein unerwünschtes Ereignis ist ja per Definition jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Das bedeutet, es

muss nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang stehen. Im Gegensatz dazu ist eine Nebenwirkung per Definition eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf das Arzneimittel, also ganz klar mit einem definierten Kausalzusammenhang.

Ich möchte es nicht überstrapazieren, aber ich denke, es macht Sinn, sich hier auch Beispiele anzuschauen, die aus dem Studienreport der Studie 102 – um die Studie geht es hier ja auch – resultieren. Da finden sich nämlich unter den unerwünschten Ereignissen neben Punkten wie Sonnenbrand und Alkoholvergiftung auch Tierbisse und eine Schusswunde. Es ist natürlich vollkommen richtig, sinnvoll und wichtig – daran soll bitte auch kein Zweifel aufkommen –, dass all diese Dinge erfasst werden, auch um zu schauen, ob sich Häufungen ergeben und eine Kausalbeziehung hergestellt werden muss; aber es geht nicht, dass daraus undifferenziert Schlussfolgerungen abgeleitet werden. Zulassungsrechtlich sind ja dann auch nur die Ereignisse mit potenziellem Kausalzusammenhang relevant, also die tatsächlichen Nebenwirkungen, und nur diese finden sich auch in der Fachinformation wieder.

Warum also kommt das IQWiG hier zu einer anderen Einschätzung als die EMA? Es leitet den behaupteten Schaden aus Ereignissen ab, die nicht mit Stribild® im Zusammenhang stehen, und dies, obwohl wir im Dossier nachgewiesen haben, dass die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse überhaupt nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehen und deswegen von der EMA auch gar nicht in der Fachinformation erwähnt werden. – So, das waren diese zwei Punkte.

Der aus diesen beiden Punkten so abgeleitete Schaden, einmal für die AIDS-definierenden Ereignisse und dann für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wird im weiteren Verlauf benutzt, um abzuleiten, dass die Gesamtbilanz des Sicherheitsprofils negativ sei. Das erfolgt einzig und allein anhand der Kategorisierung in schwerwiegende oder nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die tatsächlichen Vorteile im Sicherheitsprofil werden dann nicht mehr entsprechend gewürdigt und bilanziert.

Es gibt einen darüber hinausgehenden Punkt, den ich kurz erwähnen möchte und an dem deutlich wird, dass das IQWiG tatsächlich patientenrelevante Kriterien im klinischen Versorgungsalltag außer Acht lässt: Der vom IQWiG als statistisch signifikant ermittelte Vorteil bei psychiatrischen Ereignissen wird in diesem Fall allein wegen einer willkürlich festgelegten Konfidenzintervallgrenze als klinisch irrelevant bezeichnet. Das heißt, hier wendet das IQWiG eine rein normative und nicht eine patientenorientierte Herangehensweise an, die sich ja auch vom bisherigen Vorgehen des G-BA unterscheidet.

Lassen Sie mich bitte kurz zusammenfassen, Herr Hecken: Aus unserer Sicht steht sowohl bezüglich der Auswahl und der Bewertung der Morbiditätsendpunkte als auch bezüglich der Bewertung des Sicherheitsprofils die Frage im Raum, warum die vorliegende Evidenz erstens nur selektiv und zweitens auf diese Art und Weise ausgewertet wurde. Auf jeden Fall ist die IQWiG-Nutzenbewertung weder bezüglich der Zielsetzung und des rechtlichen Rahmens des AMNOG noch arzneimittelzulassungsrechtlich, methodisch oder inhaltlich nachvollziehbar. Die Einhaltung des rechtlichen Rahmens ist natürlich extrem wichtig, ich denke, besonders schon auf dieser Stufe der Bewertung; denn die rechtsverbindliche Nutzenbewertung des G-BA könnte ja auf dem IQWiG-Bericht fußen. Das heißt, vom G-BA nicht korrigierte Verfahrensfehler könnten sich fortsetzen und sollten daher bereits durch das IQWiG grundsätzlich vermieden werden.

Unser Dossier zu Stribild® ist inhaltlich und methodisch korrekt. Es setzt außerdem genau das um, was in den bisherigen HIV-Verfahren gelebte Praxis war. Auf der Basis der vorgelegten Daten ist deshalb ein Beleg für einen Zusatznutzen für die beiden Patientenpopulationen abzuleiten. Daher unsere Bitte an den G-BA, diese Punkte zu berücksichtigen, die Verfahrensfehler des IQWiG zu heilen und den Zusatznutzen für Stribild® abzuleiten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Nowotsch, für diese Einführung. Eine nicht ernst gemeinte Bemerkung: Bei den Tierbissen kann ich mir vielleicht Kausalität erklären. Vielleicht strömt die Substanz irgendein Lockmittel aus. Bei den Schussverletzungen wird es schon schwieriger. Aber gut, darauf werden wir gleich sicherlich im Detail eingehen.

Gibt es Fragen? – Frau Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die Ausführungen. Sie haben ja eine ganze Reihe von Punkten aufgemacht. Ich glaube, das müssen wir jetzt nach und nach abarbeiten. Zunächst einmal würde ich Wert darauf legen, dass wir hier natürlich nicht selektiv vorgegangen sind, um den Nutzen und Schaden dieses Präparats zu beschreiben, sondern dass wir, wie in allen anderen Verfahren auch, eine beschriebene Methodik angewendet haben.

Ich möchte auf drei Punkte eingehen. Sie haben zunächst dargestellt, dass der Bericht aus Ihrer Sicht die Zulassung infrage stellt. – Das sehe ich nicht so. Sie werden in diesem IQWiG-Bericht wie auch in keinem anderen IQWiG-Bericht keine Aussage zum Nutzen-Risiko-Verhältnis nach den Kriterien der Zulassung finden. Sie werden in diesem IQWiG-Bericht wie auch in keinem anderen IQWiG-Bericht keine Aussage finden, die diese Zulassung infrage stellt. Unbenommen von der Zulassung beschreiben wir den Nutzen und Schaden des Präparats nach den Kriterien des SGB V unter der Fragestellung des SGB V. Unsere Aufgabe ist es, den Zusatznutzen des Präparats im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben. Genau das haben wir getan. Das ist eine andere Fragestellung, als die Zulassung sie hat. Deshalb steht das Ergebnis der Zulassung nicht entgegen. Auch mit diesem Ergebnis ist es natürlich vollkommen unbenommen, dass es ein Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Präparats gibt, das die Zulassung rechtfertigt. Das hat nichts miteinander zu tun. Dazu werden Sie, wie gesagt, in unserem Bericht keine Aussage finden.

Als Zweites möchte ich auf die AIDS-definierenden Ereignisse eingehen. Sie sagen, diese waren in der Studie nicht präspezifiziert. Das ist nicht richtig. Ihr Studienprotokoll spezifiziert ganz genau, wie diese Ereignisse definiert sind, welche einzelnen Ereignisse in diesen Sammelbegriff eingehen sollen. AIDS-definierende Ereignisse werden von der EMA als relevanter klinischer Endpunkt eingeschätzt. Die neue Guideline der EMA unterstreicht das sogar noch stärker.

Sie formulieren kritisch: Die Studie war nicht gepowert, um diese Ereignisse zu messen. – Umso relevanter ist es vielleicht, dass wir trotzdem statistisch signifikante Effekte in dieser Studie sehen. Also dass die Studie auf dieses Ereignis nicht gepowert ist, ist kein Grund, diesen Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht zu betrachten. Wir betrachten regelhaft Endpunkte, auf die die Studien nicht gepowert sind, weil wir andere Kriterien als die Zulassung haben. Wenn wir ausschließlich Endpunkte betrachten würden, auf die die Studien gepowert sind, dann könnten wir nur primäre Endpunkte betrachten. Das sind häufig Surrogate, die für die Nutzenbewertung nicht relevant sind, weil wir hier patientenrelevante Endpunkte betrach-

ten. Das sind regelhaft sekundäre Endpunkte, auf die die Studien nicht gepowert sind. Vermutlich beziehen Sie sich darauf, dass die AIDS-definierenden Ereignisse in Ihrer Studie auch nicht als sekundärer Endpunkt präspezifiziert waren. Auch das spielt für unsere Bewertung keine Rolle. In dem Moment, in dem ein patientenrelevanter Endpunkt in der Studie erhoben wird, sollte er in die Nutzenbewertung einfließen.

Zuletzt möchte ich auf die unerwünschten Ereignisse zurückkommen: Sie haben selbst darauf hingewiesen, dass wir hier Konsistenz über die Verfahren gewährleisten sollten. Wir haben bisher in allen Verfahren die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse betrachtet und nicht die, die von den Prüfärzten als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet wurden. Das ist kein valides Verfahren, um diese Kausalität herzustellen. Sie sagen, dass Sie in Ihrem Dossier nachgewiesen haben, dass die Ereignisse nicht im Zusammenhang stehen. Ich nehme an, Sie beziehen sich da auf die Bewertung durch die Prüfärzte. Das halte ich nicht für ein valides Verfahren. Einfach als Beispiel: Wir sehen in der Regel auch in placebokontrollierten Studien in der Placebo-Gruppe Ereignisse, die die Prüfärzte als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bezeichnen. Ich denke, das ist ein Hinweis darauf, dass diese Beurteilung unzureichend ist.

Sie heben in Ihrer Stellungnahme sehr stark darauf ab, dass wir nicht alle unerwünschten Ereignisse betrachten sollten, sondern nur die, die vom Prüfarzt als mit dem Präparat im Zusammenhang stehend beurteilt wurden. Ich möchte darauf hinweisen, dass Sie selbst in Ihrem Dossier alle unerwünschten Ereignisse dargestellt haben, so wie wir das auch bewertet haben, und Sie das in dem Dossier zur ersten HIV-Bewertung auch gemacht haben. Es ist mir unklar, warum Sie diese Daten, die Sie selbst vorgelegt haben, jetzt hier im Verfahren als nicht valide bezeichnen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Bevor ich das Wort wieder an Gilead gebe, hätte ich eine Frage an die Deutsche AIDS-Gesellschaft: Herr Professor Behrens, wie sehen Sie den Punkt, den wir im Augenblick diskutieren, nämlich das Verhältnis der AIDS-definierenden Erkrankungen und die in den Raum gestellte Frage der – ich zitiere jetzt, also ich verbinde damit keine Wertungen – willkürlichen Auswahl der Parameter, insbesondere die Frage, welche Bedeutung der Viruslast und den Lymphozyten beigemessen wurde? Was ist die Auffassung der Deutschen AIDS-Gesellschaft zur Berücksichtigung der AIDS-definierenden Erkrankungen? Das ist die Fragestellung, die ja auch eben kurz angesprochen wurde. In welchem Verhältnis stehen sie jetzt mit der Verabreichung dieser Wirkkombination? Kommt sie so, oder kommt sie so? Welche Auffassung vertreten Sie hinsichtlich der Berücksichtigung von Viruslast und Lymphozyten als mögliche Bewertungskriterien? Das ist, glaube ich, ganz wichtig, um einmal den allgemeinen Zusammenhang zu erhellen. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich denke, dass es natürlich wichtig ist, AIDS-definierende Erkrankungen im Rahmen solcher Studien zu dokumentieren. Aber AIDS ist ein Syndrom, es umfasst viele verschiedene Manifestationen einer Erkrankung. Die Beurteilung, ob eine als AIDS definierte Erkrankung tatsächlich ursächlich zu einer Therapie zu sehen und auch Ausdruck eines Therapieversagens ist, sollte im Einzelfall im Rahmen dieser Studien und anhand solcher Fälle erfolgen. AIDS kann natürlich als ein Therapieversagen gewertet werden, wenn tatsächlich auch zum Zeitpunkt des Ereignisses die Viruslast zum Beispiel nicht supprimiert ist. Die Diagnose AIDS kann aber auch im Rahmen

einer frühen Manifestation kurz nach Therapiebeginn gestellt werden, weil der Patient schon vorher schwerwiegend erkrankt war und einen Immundefekt hatte.

AIDS-Manifestationen gibt es auch als Ausdruck eines Immunrekonstitutionssyndroms, wie wir es heute nennen, also als klinische Manifestation, die nicht als ein Therapieversagen, sondern als eine überschießende Immunreaktion und besonderen Therapieerfolg gewertet werden muss. Dazu gibt es noch einige andere Ausführungen, die wir in unserem Statement spezifiziert haben. In der Endbewertung sollte also eine Einzelfallprüfung und Validierung dieser Outcomes erfolgen, um zu berücksichtigen, ob ein Wiederauftreten einer AIDS-definierenden Erkrankung oder die erstmalige Manifestation vorliegt. Denn auch Patienten mit AIDS können ja unterschiedlich in die Therapiearme randomisiert worden sein, weil darauf nicht geachtet wurde.

Wir wissen, dass in solchen Zulassungsstudien diese Events, also AIDS-definierende Erkrankungen, erfasst werden müssen. Uns liegt, wenn sie beurteilt werden, sehr daran, dass bei einer Disbalance nicht automatisch – wie in diesem Fall – die Surrogatmarker „Viruslast“ und „Helferzellanstieg“ außer Acht gelassen werden. Denn wenn die AIDS-definierenden Erkrankungen auch durch andere Infekte erklärt werden können und sie kein Surrogatmarker für das Therapieversagen sind, dann sollte man die anderen Surrogatmarker unbedingt weiter in der Bewertung nutzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde Ihnen da unbedingt zustimmen, dass es natürlich notwendig ist, diese Ereignisse im Einzelnen zu betrachten. Die Daten lagen uns im Dossier leider nicht vor. Der Hersteller hat sie jetzt mit der Stellungnahme eingereicht. Wir haben uns das noch einmal dahingehend angeschaut. Sie haben ja schon auf das IRIS-Problem hingewiesen, also dass man kurzfristig nach Therapiebeginn diese Ereignisse sieht. Es gibt in der Tat einige Ereignisse, die – ich sage es einmal – kürzer als zwei Monate nach Therapiebeginn auftreten. Allerdings ist es so: Auch wenn man diese Ereignisse aus der Bewertung herausnimmt, bleibt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Präparates. Ich denke, es wird auch eine weitere Aufgabe im Verfahren sein, diese Ereignisse in dieser Art und Weise noch einmal zu bewerten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Möchten Sie replizieren, Herr Kandlbinder? – Bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Vielen Dank, Frau Wieseler, für die Fragen, die Sie jetzt eingebracht haben. Ich glaube, wir sollten jetzt voranschreiten und wirklich in die Inhalte einsteigen. Frau Dransfeld wird jetzt die AIDS-definierenden Erkrankungen darstellen, und Herr Schuster wird dann über die Nebenwirkungen sprechen. Ich glaube, dann wird das Bild sehr, sehr klar, was hier passiert ist, und dann können wir diese Fragen auch relativ zügig beantworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich wäre dankbar, wenn Sie dann vielleicht auch noch einmal etwas spezifischer auf die Fragestellung, die eben von Herrn Nowotsch angesprochen worden ist, eingehen würden, nämlich die Übertragbarkeit der Daten von Patientengruppe 1 auf Patientengruppe 2. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Vielen Dank. – Wir haben gerade darüber gesprochen: AIDS-definierende Ereignisse sind einer der Hauptgründe oder einer der wesentlichen Gründe für die Bewertung, und ich glaube, die folgenden Ausführungen werden einige der eben aufgeworfenen Fragen, auch von Frau Wieseler, klären können. Generell geht es hier nicht nur um die Prüfarztbeurteilung, sondern auch um die generelle Betrachtung. Das IQWiG betrachtet eine Phase-III-Studie, nämlich die 102, und hat sich hier rein quantitativ die AIDS-definierenden Ereignisse angesehen. Um das konkret mit Zahlen zu hinterlegen: Das waren acht Patienten im Stribild®-Arm vs. ein Patient im Atripla®-Arm. Das ist natürlich prima vista, wenn man das rein quantitativ sieht, erst einmal statistisch signifikant.

Jetzt möchte ich zu der Frage des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und der Zusatznutzenbewertung kommen. Grundsätzlich geht es bei der HIV-Therapie darum, AIDS und infolge den Tod eben gerade zu verhindern; das heißt, AIDS-definierende Ereignisse sind hier extrem wichtig. Und wenn ein Präparat gegen eines der Standardregime hier einen Nachteil, einen Schaden, hat, dann ist das sicherlich nichts, was noch mit Zusatznutzen oder Nutzenbewertung zu tun hat, sondern das geht schon basishaft in das Nutzen-Risiko-Verhältnis mit hinein. Dass die EMA zu einer anderen Einschätzung kommt, hat sicherlich zwei Ursachen. Zum einen gibt es zwei Zulassungsstudien. Die Studie 102 ist gerade erwähnt worden. Es gibt noch die Studie 103 mit einer gleichen Größe von etwa 700 Patienten, also eine große Phase-III-Studie, mit einem anderen Komparator – natürlich sind auch hier die AIDS-definierenden Erkrankungen erhoben worden –, und da sieht das Verhältnis ganz anders aus. Ich komme gleich dazu.

Grundsätzlich – das ist gerade schon gesagt worden – ist es wichtig, genau diesen Endpunkt zu erheben und zu dokumentieren. Das zweifeln wir in keinsten Weise an. Das empfiehlt die EMA. Und, um hier Frau Wieseler zu ergänzen, auch die aktuelle Guideline der EMA, die jetzt gerade veröffentlicht worden ist, empfiehlt die Dokumentation der AIDS-definierenden Erkrankung – CDC Klasse C –, aber sagt explizit und ganz klar: Primärer Endpunkt einer Zulassungsstudie ist die Viruslast. Das noch mal kurz zur Ergänzung. Generell, wie gesagt, ist es wichtig, den Endpunkt zu erheben und zu dokumentieren, aber es ist eben genauso wichtig, sich das differenziert anzusehen.

Vielleicht ganz kurz noch einmal: AIDS-definierende Ereignisse bestehen aus einer heterogenen Gruppe von insgesamt 26 verschiedenen Diagnosen. Der einzige gemeinsame Nenner, den diese Diagnosen haben, ist: Sie treten gehäuft infolge einer erworbenen Immunschwäche bei HIV-Patienten auf. Ursprünglich hatten ja AIDS-definierende Ereignisse einen rein epidemiologischen Zweck. Sie sind von der CDC irgendwann zusammengestellt worden, um eben AIDS-Fälle zu dokumentieren.

Die Problematik des IRIS, des Immunrekonstitutionssyndroms, ist gerade angesprochen worden. Darauf möchte ich jetzt nicht noch mal dezidiert eingehen. Es heißt aber einfach nur: Das Immunsystem erholt sich, kann wieder besser mit Erregern umgehen, es kommt dann entweder zur Demaskierung oder sogar zur Verschlimmerung von Infektionen. Das heißt, da ist es die eigentlich gute immunologische Wirksamkeit einer Substanz oder eines Regimes, die dann dazu führt, dass genau diese Ereignisse auftreten. An der Stelle würde ich ganz gerne noch einmal darauf hinweisen: Wir haben schon einen statistisch signifikanten Vorteil bei den CD4-Zellzahlen, das heißt, genau da, genau im immunologischen Bereich.

Jetzt aber ganz konkret zu den Erkrankungen, zu den Einzeldiagnosen der insgesamt neun Erkrankungen. Frau Wieseler hat es schon gesagt: Allein drei Ereignisse sind binnen der ersten rund zwei Wochen nach Studienbeginn aufgetreten. Das eine war eine pulmonale Tuberkulose an Tag 3. Um das noch einmal zu verdeutlichen: Zwei der Patienten – auch das haben wir mit der Stellungnahme eingereicht – wiesen bereits zum Zeitpunkt des Screenings AIDS-definierende Symptome auf. Das war einmal der Patient mit der Tuberkulose und noch ein weiterer mit einem Kaposi. Zwei weitere Ereignisse gehören per definitionem nicht zu den AIDS-definierenden Erkrankungen. Das bestätigt auch noch einmal deutlich, dass man sich die im Einzelfall angucken muss. Das eine war eine Kryptosporidien-Infektion; die war am Ende nicht chronisch. Das kann hier jeder bekommen. Und wie gesagt: Es ist nur dann AIDS-definierend, wenn es sich um eine chronische Infektion handelt. Das zweite war ein Patient mit einem Abfall der CD4-Zellzahl auf unter 200. Wir haben die EMA-Guidelines hier schon mehrfach zitiert. Die EMA-Guidelines – auch die neuen – empfehlen ganz klar den Ausschluss dieses Surrogatpunktes, sprich: des reinen Abfalls. Wenn man das jetzt zusammenrechnet, dann bleiben am Ende drei Patienten über – konkret von den Diagnosen sind es zwei Kaposi-Sarkome und ein Burkitt-Lymphom –, drei unter Stribild® vs. null unter Atripla®. Das ist keine statistische Signifikanz. Das ist der erste Punkt.

Ich hatte vorhin erwähnt: Es gibt eine zweite große Zulassungsstudie. Und auch hier bewegen wir uns nicht mehr in der Nutzenbewertung; wir bewegen uns beim Nutzen-Risiko-Verhältnis. In der Studie 103 – wie gesagt, eine ähnliche Größenordnung, Stribild® im Vergleich zu Tenofovir, FTC und Atazanavir – ist das Verhältnis genau umgekehrt. Hier gab es zu Woche 96 fünf AIDS-definierende Ereignisse unter Stribild® und zwölf im Komparator-Arm. Die fünf Ereignisse sind vollständig unterschiedliche Diagnosen. Auch hier muss man auf eine Häufung gucken. Das waren vier Herpes-Infektionen und ein Burkitt-Lymphom. Und genau vor diesem Hintergrund ist es am Ende dazu gekommen, dass es wieder ein Thema in den Diskussionen bei der Zulassung oder Ähnlichem war. Wir sprechen hier über eine Gesamtfallzahl von 1.400 Patienten mit einem komplett ausgeglichenen Verhältnis an AIDS-definierenden Ereignissen.

Ich würde gerne direkt zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen weitergehen. Im Grunde ist das hier eine ähnliche Situation. Natürlich haben wir die unerwünschten Ereignisse berichtet. Die Studien sind auf unerwünschte Ereignisse operationalisiert; das ist ganz klar, das ist bei jeder klinischen Studie so. Aber man muss, wenn man Findings hat, die eigenartig sind, die auch inkonsistent sind – Auch hier haben wir in der Studie 102 und in der Studie 103 vollkommen unterschiedliche Outcomes. Wir haben in der Studie 102 einen statistisch signifikanten Unterschied, der sich in der Studie 103 nicht zeigt. Das heißt, auch hier sollte man neben den unerwünschten Ereignissen auch die Nebenwirkungen betrachten. Wir stützen uns hier nicht einzig auf die Prüfarztargumentation, sondern wir stützen uns primär auch – genau wie die europäische Zulassungsbehörde bei der Zulassung – auf die Gesamtheit der Daten, sprich auf die Vollständigkeit der Studien. Auch bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sind die Daten, wie gesagt, in der Gesamtschau heranzuziehen, und auch hier bewegen wir uns – das möchte ich voranschicken – im Bereich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.

Wir haben schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 16 Prozent der Patienten im Stribild®-Arm, bei 9 Prozent im Komparator-Arm. In der Studie 103 ist das Verhältnis fast genau umgekehrt: 10 Prozent im Stribild®-Arm, 14 Prozent im Komparator-Arm. Und auch hier ist es

wichtig: Natürlich ist die Prüfarztbeurteilung kein Nachweis im eigentlichen Sinne. Aber wäre denn eine Assoziation da, sollte sich diese über eine Häufung, über die Inzidenz zeigen. Insofern haben wir uns die SUEs, also die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, in der Studie 102 im Detail angesehen. Wir sprechen hier über 66 unterschiedliche Diagnosen. Nur drei Krankheitsbilder treten hier gehäuft auf, wenn man denn überhaupt von Häufung sprechen kann. Das ist die Zellulitis, eine tiefer liegende Hautentzündung, mit insgesamt sechs Fällen, die Pneumonie mit fünf Fällen und die Appendizitis mit drei Fällen. Speziell die Zellulitis hat sehr klar umrissene Risikofaktoren. Das heißt, hier kann man relativ genau zuordnen: Ist es möglicherweise die Substanz, ist es das Regime oder ist es eine alternative Kausalität? Die Daten, die wir mit dem Dossier eingereicht haben, zeigen sehr klar, dass es in jedem einzelnen dieser Fälle Risikofaktoren gab, als da wären: Adipositas, Schnittverletzungen, Stichverletzungen etc. Insofern ist es hier sehr, sehr deutlich, dass dort kein Zusammenhang besteht. Allein, wenn man diese Fälle herausrechnet, geht die statistische Signifikanz schon verloren.

Auch in der Studie 103 haben wir uns das angesehen. Dort gab es einen einzigen Zellulitis-Fall, zwei Appendizitis-Fälle und keinen einzigen Pneumonie-Fall. So hat es offenkundig auch die EMA gesehen, weil die EMA genau diese Diagnose, diese vermeintlichen Nebenwirkungen noch nicht mal in die Fachinformation aufgenommen hat. Das IQWiG argumentiert hier – ich möchte zitieren –:

Da es sich jedoch um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, ist davon auszugehen, dass sich keine systematischen Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben und resultierende Therapieeffekte kausal auf die Intervention zurückzuführen sind.

Dass Therapieeffekte auf die Intervention zurückzuführen sind, ist, glaube ich, prinzipiell richtig, aber es muss ja zunächst einmal auf einer Datenbasis entschieden werden, ob überhaupt ein Therapieeffekt vorliegt. Noch einmal zu dem Punkt, was man betrachtet: unerwünschte Ereignissen oder Nebenwirkungen. Die EMA tut beides. Und auch hier haben wir die Bindungswirkung der Zulassung. Die EMA guckt sich natürlich auch die unerwünschten Ereignisse an und eben nicht nur die Nebenwirkungen. Aber am Ende fließen die Nebenwirkungen, das heißt die Ereignisse mit einem Kausalzusammenhang, in eine Fachinformation entsprechend ein und nicht die unerwünschten Ereignisse. Natürlich werden diese regelmäßig von der Zulassungsbehörde überprüft, und das ist auch gut und richtig. Aber, wie gesagt, um das noch einmal zu betonen: Es geht hier nicht darum, dass diese nicht dokumentiert werden müssen, ganz im Gegenteil: Sie müssen dokumentiert werden. Aber auch hier müssen sie differenziert bewertet werden. Und, wie gesagt, eine Häufung ist bei 66 unterschiedlichen Diagnosen nicht der Fall.

Ich möchte zum Schluss kommen und zusammenfassen. Im Grunde stützt sich die negative Bewertung durch das IQWiG ausschließlich auf Ereignisse, bei denen kein Zusammenhang mit der Studienmedikation, also mit Stribild®, besteht. Das IQWiG stellt hier durchaus das grundsätzliche Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produktes – gerade in diesen Krankheitsbildern – infrage und geht damit deutlich über eine Nutzenbewertung hinaus. Das ist nicht nur, wie dargestellt, inhaltlich nicht richtig, sondern widerspricht auch ganz klar der Zulassung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dransfeld. – Ich würde hier gerne einen Cut machen, weil es zwei Fragen dazu gab, bevor dann Herr Schuster vorträgt. – Frau Wieseler und Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht zwei Punkte. Sie haben aus unserem Bericht zitiert, dass aus unserer Sicht aus RCTs Therapieeffekte abzuleiten sind. Damit meinen wir gerade nicht die Bewertung innerhalb der einzelnen Gruppe, sondern der Effekt ergibt sich aus dem Gruppenvergleich, und der Gruppenunterschied ist in einer RCT als kausal anzusehen. Darauf bezog sich unsere Aussage, nicht auf die Kausalität eines einzelnen Ereignisses innerhalb einer Gruppe. Das vielleicht noch einmal zur Erläuterung.

Sie haben dann in Ihren Ausführungen die Studien 102 und 103 zusammengeführt und sagen, diese Daten sind in der Gesamtschau zu sehen. Das ist genau in diesem Verfahren nicht der Fall, weil die Studie 103 einen anderen Komparator hat, der nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Insofern müssen wir für unsere Fragestellung – und das macht auch wieder einen Unterschied zur Zulassung aus – ausschließlich die Studie 102 betrachten. Wenn man sich die Daten im Vergleich anschaut, sind die Ergebnisse ausgesprochen heterogen. Wir würden das methodisch so auch nicht zusammenführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich möchte auch gerne auf die Einbeziehung der unerwünschten Ereignisse bzw. auf unerwünschte Arzneimittelreaktionen eingehen. Herr Schuster wollte dazu noch vortragen. So weiß ich nicht, ob ich das noch zurückstellen soll oder ob ich das jetzt schon kurz ansprechen kann. Es ist auch eine konkrete Frage. Sie haben ja eben ein bisschen anders als in der Stellungnahme ausgeführt, dass Sie durchaus beides berücksichtigt sehen würden: die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Subgruppe, wo eine Kausalität mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden kann. Ich denke, das ist auch richtig so. Das ist auch Standard. Es wird beides erfasst, und es werden nicht nur die kausalen Ereignisse berücksichtigt.

Ich habe einfach noch eine Frage dazu: Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf Seite 8 – ich habe das im Modul nicht gefunden – die entsprechenden Zahlen der schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen benannt. Erst haben Sie die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit 16,1 Prozent im Verum-Arm und 9,4 Prozent im Komparator-Arm benannt, und dann haben Sie gesagt: Von diesen wurden lediglich 0,9 Prozent respektive 2,0 Prozent als im Zusammenhang stehend, also kausal, beurteilt. – Jetzt hätte ich eine Frage dazu: Das sind ja relativ geringe Fallzahlen. Ist es richtig, dass sich 0,9 Prozent auf den Verum-Arm und 2,0 Prozent auf den Komparator-Arm beziehen?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ja.

Frau Dr. Müller: Das ist richtig?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Unter Stribild® sind es 0,9 Prozent. Das sind exakt drei Patienten. Es sind sieben Patienten unter Atripla®. Das wären also 2,0 Prozent.

Frau Dr. Müller: Das heißt, es ist kein Unterschied vorhanden. Es gibt in der Tendenz sogar eine Effektumkehr. – Das sind ja nun sehr wenige Ereignisse, die als kausal beurteilt wurden. Ich meine, sie werden nicht alle Bisse oder Schussverletzungen gehabt haben, nehme ich an. Eigentlich ist eine Kausalitätsbeurteilung doch so angelegt, dass man im Zweifelsfall von einer Kausalität ausgeht.

Jetzt ist meine erste Frage: Wie schätzen Sie ein, dass ein so geringer Teil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in dieser Studie als kausal beurteilt wurde? Hat es vielleicht ein bisschen an der Schulung der Prüfarzte gefehlt, sodass sie gesagt haben: „Ja, wahrscheinlich“, oder „eher nicht“?

Zweite Frage: Sie haben eine duale Beurteilung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemacht; der Sponsor hat ebenfalls noch die Frage der „relatedness“ beurteilt. Das hätte ja im Zweifelsfall ein Defizit ausgleichen können. Ihre Firma ist ja, denke ich, Sponsor gewesen. Könnten Sie darauf noch einmal Bezug nehmen?

Dann habe ich noch eine letzte Frage: Inwiefern würden Sie aus einer so geringen Fallzahl irgendetwas ableiten wollen? Ich meine, man muss sich das im Einzelfall ansehen. Wenn man viele kausale schwerwiegende Ereignisse hat, dann kann man sagen: Okay. Ich kann mir das ansehen, und man kann darüber diskutieren. – Es wird sehr kontrovers diskutiert, welchen Stellenwert die Kausalität hat. Aber was würden Sie aus dieser geringen Fallzahl – Sie haben ja gesagt, da zeigt sich praktisch kein Unterschied – ableiten? Kann man irgendetwas aus 7 vs. 3 Ereignissen ableiten? – Es wäre schön, wenn Sie darauf eingehen würden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dransfeld noch einmal. Dann kommt Herr Schuster dran.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich versuche es einmal durchzugehen: Aus der Fallzahl von 3 vs. 7 kann man sicherlich nur ableiten, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beziehungsweise schwerwiegende Nebenwirkungen in beiden Armen gering sind.

Zu Ihrer ersten Frage, ob der Prüfarzt da vielleicht sehr großzügig agiert hat: Nein, das kann man, glaube ich, ausschließen. Denn ganz abgesehen von den rechtlichen Regularien – Verpflichtung des Prüfarztes zur Meldung etc. pp. – ist in den Studienprotokollen festgelegt gewesen, dass bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Prüfarzt nicht nur einschätzen darf: „Das hat damit zu tun“, oder: „Es steht nicht im Zusammenhang“, sondern es musste eine alternative Kausalität berichtet werden. Das heißt, wenn man in die Narratives geht, in die Einzelfallberichte, was wir getan haben, steht das bei jedem einzelnen Patienten genau in der Anamnese, genauso mit den Risikofaktoren. Das heißt, es ist nicht einfach damit getan zu sagen: Nein, das hat mit der Studienmedikation nichts zu tun.

Sie haben den Unterschied zwischen 10 Prozent und 16 Prozent angesprochen, was die SUEs angeht, und dann 0,9 Prozent beziehungsweise 2 Prozent, was die schwerwiegenden Nebenwirkungen angeht. Ich glaube, das erklärt sich ein bisschen aus der Rate von 66 unterschiedlichen Diagnosen; das ist tatsächlich: von/bis. Das ist eine ganz heterogene Gruppe, es sind einfach so viele Einzelfalldiagnosen dabei. Wie gesagt: Es ist hier keine Häufung zu sehen. Es ist hier nichts Spezifisches zu sehen. Ich glaube, so ist es den Prüfarzten auch gegangen.

Vielleicht ganz kurz noch zur Begriffsdefinition, was als schwerwiegend einsortiert werden muss. Das sind zum einen lebensbedrohliche Erkrankungen, Erkrankungen, die eine Behinderung nach sich ziehen etc. pp. Aber das Ganze umfasst natürlich auch das Formalkriterium der Hospitalisierung, der Einweisung ins Krankenhaus. Dazu vielleicht ergänzend: Das war in den Fällen, über die wir hier sprechen, also bei den erwähnten Cellulitis-/Pneumonie-/Appendizitis-Fällen, alles ausschließlich unter dem Formalkriterium der Hospitalisierung.

Jetzt tut es mir leid, Ihre zweite Frage ist mir durchgegangen.

Frau Dr. Müller: Ich weiß jetzt nicht mehr, was die zweite Frage war. Aber Sie hatten eigentlich alles beantwortet. – Darf ich vielleicht noch etwas fragen? Ich möchte auch nicht zu sehr in die Details gehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Machen Sie!

Frau Dr. Müller: Was Sie eben als Gründe dafür benannt haben, dass es relativ wenige kausale schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gab, das konnte ich nicht ganz nachvollziehen; denn die Möglichkeit einer alternativen Kausalität schließt ja eine Kausalität zur Studienmedikation nicht aus. Insofern ist das nicht unbedingt ein Grund, zu sagen: Damit ist es belegt, dass keine Kausalität besteht.

Dann noch ein kleiner Hinweis: Für die Behördenmeldung, auf die Sie ja auch rekurren, ist es natürlich wichtig: Ist ein Ereignis unerwartet? Identifiziere ich unerwartete Ereignisse usw.? – Hier interessiert uns aber doch vorrangig: Wie geht es dem Patienten insgesamt? Was passiert den Patienten in diesen beiden Armen?

Ich sagte ja, das wird kontrovers diskutiert. Eine sehr einzelfallorientierte Beurteilung – besteht ein Kausalzusammenhang? könnte da etwas anderes sein? – kann da eher kontraproduktiv sein. Denn man will wissen, wie es den Patienten insgesamt unter der Therapie geht. Dabei muss man natürlich auch berücksichtigen, was ihnen insgesamt passiert. Man würde ja davon ausgehen – wie es das IQWiG auch schon gesagt hat –, dass sich in einer randomisierten Studie sozusagen die Risiken in etwa gleichmäßig auf die beiden Arme verteilen. Man erhält ja auch die Baseline-Charakteristika und hat da eine gewisse Orientierung.

Könnten Sie vielleicht Stellung beziehen, warum Sie in diesem Fall nur die kausalen Ereignisse berücksichtigt haben wollen? Ich sage es einmal ganz grob: Selbst ein Biss oder eine Schussverletzung ist etwas, was den Patienten belastet. Es könnte im Extrem – ich sage es einmal ganz klar – eine Kausalität, auch wenn sie nicht sichtbar ist, dahingehend bestehen, dass es psychiatrische Auffälligkeiten gibt – etwa eine erhöhte Risikobereitschaft –, die dazu führen, dass sich ein Patient oder ein Studienteilnehmer häufiger in riskante Situationen begibt und beispielsweise angeschossen oder vom Hund angefallen wird. Das ist rein spekulativ.

(Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Absolut!)

Aber wenn man versucht, alle unerwünschten Ereignisse zu erheben und zu betrachten, dann ist man dabei, genau solche Konstellationen mitzudenken. Es wäre schön, wenn Sie darauf eingehen könnten. Das ist mir noch nicht ganz klar geworden.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Noch einmal: Ich glaube, es ist wichtig, beides zu erheben: die unerwünschten Ereignisse, um regelmäßig eine Signaldetektion zu betreiben und zu sehen, ob irgendetwas gehäuft auftaucht; denn dann werden am Ende auch die vermeintlich abstrusen unerwünschten Ereignisse auftauchen, die möglicherweise doch etwas damit zu tun haben. Aber – das ist genau der Punkt –: Das ist hier nicht passiert.

Ich glaube, wenn man etwas sieht, was unerwartet ist – wie in diesem Fall schwerwiegende unerwünschte Ereignisse –, dann ist es durchaus legitim und opportun, einmal in die Einzelfallbetrachtung hineinzugehen. Die Cellulitis ist wirklich ein sehr gutes Beispiel, weil gerade

das eine Erkrankung mit sehr klar umschriebenen Risikofaktoren ist, sodass man anhand dieser Erkrankung relativ gut eine Kausalität oder eben Nichtkausalität herausarbeiten kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nur eine ganz kurze Nachfrage. Das haben Sie aber nach der Entblindung gemacht; also im Unterschied zur Kausalitätsbeurteilung während der Studie, die ja verblindet stattfindet, haben Sie das hinterher gemacht, nachdem Sie wussten, welcher Patient mit welcher Medikation behandelt wurde. Ist das richtig? Denn das relativiert ja doch etwas die Verwertbarkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld kann nicht exakt sagen, ob es nach der Entblindung gemacht wurde. Das entnehme ich ihrer Mimik. – Herr Schuster, bitte.

Herr Dr. Schuster (Gilead Sciences): Es kommt darauf an – so sage ich es einmal –, wie eine klinische Studie läuft. Dafür gibt es ja das Data and Safety Monitoring Board. Das ist ein unabhängiges Gremium, das im Laufe einer Studie die auftretenden Nebenwirkungen – unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende Ereignisse usw. – entblindet. Aber weder der Sponsor noch die Prüfarzte können das sehen. Erst wenn sich ein Signal bildet, dass man eine Studie abbrechen muss – manchmal passiert das ja auch, weil die Studie, also das Ergebnis im Verum-Arm, zu gut ist –, wäre es für das DSMB entblindet, aber nicht für den Sponsor.

Wenn im Laufe der Studie kein Signal kommt, das zu einem Abbruch führen müsste, gehen wir am Ende in die Einzelfälle herein, weil wir natürlich auch das Profil unseres Medikaments kennenlernen und sehen müssen: „Was ist das?“ Deswegen machen wir gerade die verblindeten Studien, um unvoreingenommen zu sehen: Was kommt da tatsächlich vor?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich kann das jetzt für diese Erkrankung – ich habe die Narratives vorliegen – ganz konkret bestätigen: Ja, das war verblindet. Die Entblindungsinformation kam Monate später.

Frau Dr. Müller: Also es wurde verblindet beurteilt? Das gilt auch für das, worauf Sie jetzt abgehoben haben? – Okay. Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Wer hat jetzt das Wort? – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Herr Hecken, erlauben Sie mir ganz kurz noch ein Statement zu Frau Wieseler und dem Aspekt zVT, den sie gerade angesprochen hat, als sie sagte: Wir haben uns bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie quasi nur selektiv die Studien angesehen.

Wir finden, dass das eine nicht ausreichende Begründung sein kann. Denn wenn ich am Ende eine solche Schadenbilanzierung mache und sie auch noch publikumswirksam nach draußen kommuniziere, dann kann ich mich nicht zurückziehen und sagen: „Ich habe mir einfach nicht alle Studien angesehen, obwohl sie da sind.“ Dann muss ich das entweder tun – dann komme ich nämlich zu einem anderen Ergebnis –, oder ich gehe in die Tiefe und sehe mir auf Basis der selektiv gewählten Studien, auf Basis der zweckmäßigen Vergleichsthe-

rapie die Patienten in der Tiefe an. Beides ist hier nicht erfolgt. Trotzdem wird aber dann dieser abgeleitete schwere Schaden zum Produkt noch weiter publiziert, und zwar auch noch in der sogenannten Gesundheitsinformation für Patienten, die ja noch am selben Tag wie die Nutzenbewertung im Internet veröffentlicht wird.

Ehrlich gesagt: Hier steht auf allgemein verständliche Art und Weise für den Verbraucher geschrieben, dass Patienten unter Stribild® häufiger AIDS-definierende Erkrankungen bekommen. Ich habe die Information hier liegen. Hier steht quasi: Im Laufe von zwei Jahren erkrankten etwa 2 von 100 Personen während der Elvitegravir-Behandlung, verglichen mit weniger als 1 von 100 Personen in der Vergleichsgruppe. – Das heißt zu Deutsch: Unter diesem Präparat bekommt man zweimal so häufig AIDS. Das schreiben Sie in einer publikumswirksamen Information aufgrund eines Berichts, der ein Vorbericht und kein Endbericht ist, in einem Bericht, der eigentlich auch einem Anhörungsverfahren unterliegt. Er unterliegt nämlich § 139a Abs. 3 Nr. 6 SGB V und ist damit an diese Kriterien gebunden. Er ist inhaltlich falsch und gibt auch noch das Gefühl, dass es richtig wäre, was dort geschrieben wird, weil nicht mehr darauf hingewiesen wird, dass der G-BA noch eine Endentscheidung zu diesem Verfahren gestalten wird und sich damit auch die Gesundheitsinformation ändern könnte. Wir sind der Ansicht, dass eine Gesundheitsinformation eine Transparenz für den Verbraucher herstellen und nicht etwa falsche Aussagen verbreiten soll. Doch genau das ist hier passiert. Wir haben ja die Argumentation gehört. Das geht nicht. Wir verstehen auch nicht, warum so etwas getan wird. Deshalb müsste diese Information auf der Stelle aufgehoben werden. – Jetzt übergebe ich an Herrn Schuster.

Herr Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Herr Kandlbinder, ich erteile das Wort. – Ob der Bericht falsch ist, das werden wir im Rahmen dieses Anhörungsverfahrens zu klären haben. Insofern nehme ich das, was Sie gerade gesagt haben, zur Kenntnis. Ich nehme auch zur Kenntnis, was Sie zu dieser Gesundheitsinformation, zu diesem System gesagt haben. Aber was am Ende vom Gemeinsamen Bundesausschuss für richtig erkannt wird und ob das möglicherweise mit dem deckungsgleich ist, was das IQWiG gesagt hat, das entscheidet sich am Ende dieses Verfahrens. Dann können Sie ein Urteil, jedenfalls ein allgemeinverbindliches Urteil, über Richtigkeit oder Falschheit fällen. Ihre persönliche Meinung ist sicher von allgemeinem Belang. Für die Frage, wie das jetzt hier zu beurteilen ist, ist sie aber im Augenblick noch nicht maßgeblich. – Bitte schön, Herr Schuster.

Herr Dr. Schuster (Gilead Sciences): Schönen Dank. – Ich möchte jetzt sozusagen einen Schritt weitergehen. Wir haben ja sehr viel über kausale Zusammenhänge, Nebenwirkungen, unerwünschte Wirkungen und nicht kausale Zusammenhänge gesprochen. Sie, Frau Müller, haben ja schon sozusagen auf die patientenrelevanten Nebenwirkungen hingeleitet. Das sind Nebenwirkungen, die den Patienten eben in seiner Gesundheit, in seiner Lebenssituation belasten und die Lebensqualität beeinträchtigen, und da sind auch immer eine gewisse Inzidenz und Wahrscheinlichkeit und eben kausal die Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie zuzuordnen. Ich glaube, es ist extrem wichtig, beides zu sehen – das haben wir schon festgestellt –, aber es ist eben auch wichtig, es auf eine Medikation zu beziehen.

Wir schauen uns jetzt hier fünf Nebenwirkungsklassen an, bei denen Stribild® einen signifikanten Unterschied zur Vergleichstherapie gezeigt hat. Diese fünf Nebenwirkungsklassen sind: die psychiatrischen Erkrankungen, die Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie gastrointestinale Nebenwirkungen und

renale Nebenwirkungen. Es ist für uns immer wichtig, das Profil der Nebenwirkungen unserer Substanz zu kennen und zu verstehen, um dementsprechend zu informieren, aber auch, um die Nebenwirkungen, die von den Medikamenten auf dem Markt bekannt sind und die patientenrelevant sind, zu verhindern.

Gerade Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen haben in der Klinik und in der Praxis bei Efavirenz-haltiger Therapie klar die höchste Inzidenz und Wichtigkeit. Dazu zählen vor allem Erkrankungen wie Schwindel, Schlaflosigkeit, abnorme Träume/Alpträume, aber auch Depressionen und suizidales Risiko. Dieses suizidale Risiko wurde übrigens gerade kürzlich in der großen Metaanalyse von vier ACTG-Studien eindrucksvoll bestätigt. Gerade diese Erkrankungen sind beschriebene Nebenwirkungen und typisch für Efavirenz. Sie können nicht nur die Adhärenz negativ beeinflussen, sondern sie stellen eben auch Belastungen dar, die den Patienten im Alltag und im Berufsleben stark beeinträchtigen und zu einer stark reduzierten Lebensqualität führen können. Damit steigt das Risiko, dass die Therapie unkontrolliert unter- oder abgebrochen wird, was dann eben wieder zu Resistenzentwicklung, Verlust an Therapieoptionen und zu Krankheitsprogression führen kann. In verschiedenen europäischen Kohortenstudien wurde eine Abbruchrate der Efavirenz-Therapie von bis zu 50 Prozent im ersten Jahr der Therapie dokumentiert. Bei der Therapie mit Stribild® wurden sowohl signifikant weniger psychiatrische Nebenwirkungen als auch Erkrankungen des Nervensystems im Vergleich zu Efavirenz dokumentiert. Das hat nach unseren Berechnungen jeweils zu einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen geführt.

Hauterkrankungen sind ebenso eine typische Nebenwirkung von Efavirenz. Sie werden von den Betroffenen nicht nur als sehr unangenehm und belastend empfunden, sondern stellen eben auch einen äußerlich sichtbaren Effekt dar, der dann wieder zu Stigmatisierung und einer unbeabsichtigten Bekanntgabe einer HIV-Infektion führen kann. Auch hier zeigt Stribild® ein signifikant besseres Abschneiden vs. Efavirenz, was ebenso zu einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen führt.

Bei den zwei verbleibenden Gruppen ist es wieder wichtig, die Relevanz für die Patienten zu diskutieren. Gastroenterologische Ereignisse können die Patienten wirklich schwer belasten, gerade wenn es sich um starke unkontrollierte Durchfälle, heftige Übelkeit oder Erbrechen handelt. Bei Stribild® war die Ausprägung dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen primär mild, die Inzidenz war vor allem am Beginn der Therapie am höchsten und nahm dann über die Zeit deutlich ab. Nur ein Patient hat aufgrund von Übelkeit die Stribild®-Therapie abgebrochen. Deswegen stellen wir einen Beleg für einen geringen Schaden bei Stribild® fest.

Renale Nebenwirkungen sind bei der Therapie mit Tenofovir seit langem bekannt. Sie waren hier in diesen Studien insgesamt selten. Ein Risk-Management-Plan wurde vom BfArM gefordert und wurde für Stribild® bereits implementiert.

Auch der potenziellen Verstärkung – ich zitiere hier – der Nephrotoxizität von Tenofovir in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat ist bereits über die Einschränkung der Zulassungspopulation auf Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate über 70 ml/min Rechnung getragen. Auch dies führt wieder zu einem geringen Schaden in der Nutzenbewertung.

In der Gesamtschau ergibt sich für diese fünf patientenrelevanten Nebenwirkungen folgendes Bild: Der statistisch signifikante Vorteil von Stribild® im Hinblick auf die psychiatrischen Nebenwirkungen wurde vom IQWiG aufgrund der willkürlich festgelegten Konfidenzintervalle

als klinisch irrelevant bezeichnet. Wir aber konstatieren hier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wiederum über die normative Festlegung der Konfidenzintervalle kommt das IQWiG lediglich auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Erkrankung des Nervensystems und der Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes. Auch hier stellen wir den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen und der renalen Nebenwirkungen stellen wir den geringen Schaden fest. Ich denke, es ist wichtig, in der Nutzensaldierung diese unterschiedlichen Hinweise und Belege zu bewerten. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schuster. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Sie sind hier auf die Erkrankung des Nervensystems eingegangen. Das IQWiG hat geschrieben, dass es hier einen Unterschied, eine Effektmodifikation bei Weißen bzw. Nichtweißen, also bei der Ethnie gibt. Könnten Sie dann vielleicht etwas zur möglichen Unterrepräsentation von Frauen in den Studien sagen?

Noch eine kurze Nachfrage zur Lebensqualität: Sie haben öfter Lebensqualität erwähnt, auch gerade hinsichtlich der Relevanz für die Patienten. Wieso haben Sie sich entschieden, keine Lebensqualitätsdaten zu erheben? Was war da die Rationale?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dransfeld oder Herr Schuster? – Frau Dransfeld, Sie haben den Schwarzen Peter.

(Lachen)

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Na schön. – Zu Ihrer ersten Frage, zur Frage der Ethnie bzw. der Rasse. Wir haben uns natürlich die Subgruppen entsprechend angesehen, aber es gibt nirgendwo tatsächlich vollständig konträre, vollständig unterschiedliche Aussagen. Dazu muss man vielleicht ganz generell sagen: Wir haben mit dem Dossier insgesamt 756 Subgruppenanalysen eingereicht. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent sind alleine 40 falsche dabei. Das muss man immer im Hinterkopf haben. Der letzte, abschließende Punkt ist natürlich, dass wir uns hier primär auf den deutschen Versorgungskontext fokussiert haben. Und damit sind wir hier primär tatsächlich in der Subgruppe der Weißen. Deswegen haben wir uns dazu nicht weiter geäußert.

Zu Ihrer Frage bezüglich der Lebensqualität: Ja, es ist richtig, das ist in den Studien nicht erhoben worden. Der Hintergrund ist folgender: Die Lebensqualität wird primär determiniert – primär; es gibt weitere Faktoren, aber ich nenne mal die beiden hauptsächlichen – einmal durch die Verträglichkeit und zum anderen durch die Annehmlichkeit der Einnahme, sei es Tablettenanzahl, Dosisfrequenz, zusätzliche Modalitäten etc. pp. Das sind Faktoren, die die Lebensqualität beeinflussen. Wir haben hier ein Single-Tablet-Regime mit einer sehr angenehmen, einfachen Einnahme. Das Ganze wurde aber in einer placebokontrollierten Double-Dummy-Studie getestet. Das heißt, der Faktor konnte hier gar nicht gemessen werden. Die Nebenwirkungen sind umfassend separat erfasst. – Aber ich sehe, das war nicht Ihre Frage, oder?

Frau Teupen: Zumindest haben wir, glaube ich, eine andere Definition von Lebensqualität. Sie meinen wahrscheinlich eher die Adherence. Aber es gibt ja zum Beispiel den SF-36. Der

hat ja nicht unbedingt etwas mit der Tabletteneinnahme zu tun. Zumindest haben wir ein gewisses anderes Verständnis von Lebensqualität, glaube ich.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Gut. – Aber Hintergrund ist tatsächlich – ich habe es schon gesagt –: Diese beiden Faktoren sind eigentlich primär diejenigen, die die Lebensqualität beeinflussen. Aus den genannten ist es nicht erhoben worden, wobei wir schon angemerkt haben, dass es sicherlich ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt ist. Jetzt sind wir beieinander.

Frauen sind ein ganz generelles Problem im Bereich HIV. Weltweit sind sicherlich mehr Frauen als Männer mit HIV infiziert. In Deutschland und fast allen Industrienationen ist das Verhältnis dagegen etwa 80 zu 20, das heißt, es gibt das Kernproblem der Unterrepräsentation von Frauen. Wir treten dem jetzt entgegen, indem wir entsprechend spezielle Frauenstudien auflegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schuster dazu.

(Herr Dr. Schuster (Gilead Sciences): Hat sich schon erledigt!)

– Hat sich erledigt. – Jetzt habe ich noch Herrn Mayer und Herrn van Poppel. Bevor ich ihnen das Wort erteile, habe ich aber eine Frage an Herrn Professor Behrens. Wir hatten ja bereits mehrfach das Thema der Übertragbarkeit der Ergebnisse, die für die Therapienaiven gewonnen worden sind, auf die vorbehandelten Patienten. Vielleicht könnten Sie dazu zwei, drei Takte sagen.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Die Übertragbarkeit von Ergebnissen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten ist sicher eine große Herausforderung. Im Grunde gibt es dabei zwei Szenarien: erstens eine Umstellung der Therapie aufgrund eines virologischen Versagens. Dazu gibt es in der internationalen Literatur durchaus entsprechende randomisierte Studien, auf die sich auch Therapieempfehlungen international und national begründen. Jedoch sind in diesen Studien in der Regel einige Bestandteile der Folgetherapie durchaus durch Resistenzmutationen des Virus in ihrer Wirksamkeit geschwächt. Der Zulassungstext von Stribild® aber erfordert, dass keine Resistenz gegen irgendeine Komponente von Stribild® vorliegt; ansonsten würde man bei einem Vergleich Stribild® automatisch übervorteilen.

Die zweite Konstellation ist der Wechsel aufgrund einer Nebenwirkung. Auch dazu gibt es internationale Studien. Diese haben aber zwei Schwächen. Erstens werden Studienpopulationen häufig selektioniert aufgrund einer Nebenwirkung, und der Vergleichsarm ist die Fortsetzung der Therapie vs. die Umsetzung auf ein neues Medikament. In diesem Fall könnte das Stribild® sein. Das hat inhärent das Problem, dass wieder der Vergleichsarm übervorteilt wird der neuen Therapie. Im Hinblick auf die virologische Wirksamkeit werden in solchen Studien nur effektiv behandelte Patienten eingesetzt und untersucht. Es überschätzen dann solche Studien wieder die neue Therapie.

All diese Konstellationen machen es eigentlich unmöglich, das tatsächlich auf Studienebene zu vergleichen, weil sie jeweils das neue Medikament tendenziell übervorteilen. Aber wir sind schon der Meinung, dass das Prinzip der EMA der Übertragbarkeit der rein virologischen Wirksamkeit bei dem Fehlen von Resistenzen von nicht vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten durchaus vertretbar ist. Allerdings ist dann die Beurteilung, auch wie

das IQWiG gesagt hat, die Einschätzung über Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse durchaus kompromittiert; denn das kann in einem vorbehandelten Therapiekollektiv und bei Patienten durchaus vorliegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Mayer und dann Herr van Poppel.

Herr Dr. Mayer: Danke, Herr Behrens. Ich wollte an Sie gerade die gleiche Frage stellen wie Herr Hecken. Einiges habe ich schon beantwortet bekommen. Mir geht es jetzt noch einmal, unabhängig von dieser methodologischen Unmöglichkeit – wir haben bei Stribild® ja ein Single-Tablet-Regime –, um die Rationale: Sind die Patienten, die vorbehandelt sind, selbst wenn sie gegen Einzelbestandteile von Stribild® nicht resistent wären, aber andere Resistenzen in anderen Substanzen haben, wirklich vergleichbar? Ist es wirklich egal, wie hoch die Ausgangs-CD4-Zellen sind? Es gibt ja Studien zu Raltegravir mit multiplen Resistenzen – klar, das ist der Extremfall – mit CD4-Zellen zum Studienbeginn von im Schnitt 150. Hier haben wir im Schnitt 360. Ist denn, ich sage mal, eine signifikante Verbesserung um 30 oder 40 CD4-Zellen genauso klinisch relevant, als wenn wir 150 als Ausgangs-CD4-Wert hätten? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage ist: Sind die Patienten wirklich gleich? Auch da gibt es andere Studien, in denen zum Beispiel die Patienten mit Hepatitis C oder B als Vorerkrankungen in multiplen Resistenzsituationen häufiger diese Vorerkrankungen haben, als wenn es therapienaive Patienten sind. Das heißt, ist einfach diese Komorbidität, die AIDS-assoziiert ist, bei solchen vorbehandelten Patienten dann nicht einfach anders und entsprechend therapierelevant, was Unterschiede betrifft?

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Die Punkte, die Sie ansprechen, sind sehr schwer definitiv zu beantworten. Ich möchte die Praktikabilität und den klinischen Alltag ein bisschen mehr dabei einbringen. Im Prinzip ist natürlich jeder stärkere Zuwachs an Helferzellen bei fortgeschrittener Erkrankung selbst bei vorbehandelten Patienten wünschenswert. Praktikabel bedeutet es aber, dass Stribild® bei schwer vorbehandelten Patienten kaum eingesetzt werden kann, weil zumindest nicht nur gegen die neue Komponente Elvitegravir, sondern auch gegen andere Bestandteile dieser Kombination bei diesen Patienten Resistenzen zu erwarten wären. Das heißt, rein praktikabel kommt Stribild® nur infrage bei Patienten in der Frühphase eines Therapieversagens, wenn es zu Resistenzen gegen andere Medikamente gekommen sein könnte, und das müsste detektiert sein. Diese Resistenzen lassen primär nicht überzeugend erwarten, dass Stribild® dann nicht mehr wirken würde.

Ich komme noch einmal zurück auf das, was ich vorher sagte. Wenn man das testen oder vergleichen würde zu den Studiensituationen, die es gibt, ist die Zulassungsvoraussetzung sehr viel restriktiver für den Einsatz von Stribild®, als wie wir sonst sekundäre Therapielinien oder Kombinationen einsetzen würden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Herr Mayer? – Herr van Poppel, bitte.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage an Gilead bezüglich der Operationalisierung der schweren unerwünschten Ereignisse Grad 3 und 4: Warum haben Sie eine eigene Skala, die

„Gilead Sciences Grading Scale“, zur Erfassung der Schweregrade verwendet? Was sind die genauen Unterschiede im Vergleich zu der üblichen DAIDS-Skala?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Die Frage kann ich nicht hundertprozentig beantworten. Wir haben eine Skala oder ein eigenes Grading entwickelt, das sich jedoch nur minimal in einzelnen Punkten unterscheidet – was das genau ist, das müssten wir im Nachgang nachliefern –, die wir bei unseren Studien anwenden. Da diese Skala natürlich immer bei Verum und Vergleich angewendet ist, ist die Vergleichbarkeit hier nach wie vor gegeben. Wie gesagt: Die Abweichungen sind minimal.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Aus welchem Grund haben Sie diese Abweichungen überhaupt darin?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Das ist eine Absprache mit der FDA. Wir haben eine amerikanische Mutter. Wir sind ein amerikanischer Konzern, wie Sie wissen. Wie gesagt, da wird alles mit der FDA abgestimmt. – Ich höre gerade von einem Kollegen, dass das dem zugrunde liegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es handelt sich also nicht – untechnisch gesprochen – um eine willkürliche Neueinteilung, um irgendwelchen Clusterungen zu entgehen, sondern es sind marginale Abweichungen in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde? – Okay. Dann könnten Sie uns vielleicht die konkreten Unterschiedlichkeiten nachreichen, damit wir sehen, dass das auch richtig ist, ohne dass wir Zweifel daran haben, dass Sie jetzt hier die Wahrheit gesagt haben. Das ist halt nur von Interesse.

Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke? – Seitens des IQWiG? – Gibt es Fragen seitens der Patientenvertretung? – Das ist nicht der Fall. – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich habe eine Frage an Frau Wieseler. Sie betrifft den Umgang im Bericht mit dem Endpunkt psychiatrische Erkrankungen, wo sozusagen das Vorgehen, was vorhin auch geschildert wurde, am oberen Konfidenzintervall festgelegt wurde. Mich hat ein bisschen irritiert: Wenn man sich das geltende Methodenpapier des IQWiG anschaut – die Version 4.0 –, sieht man ja auch Referenzen auf den Umgang mit MIDs oder MCIDs, also minimal clinically important differences. Das soll ja nichts anderes als eine Aussage darüber treffen, ob das, was gemessen wurde, auch klinisch relevant ist unter der Prämisse, dass es signifikant war. Hier war ja dieser Endpunkt signifikant. Selbst wenn man die beiden Studien, die man hatte, für die kürzere Laufzeit poolte, kommt das IQWiG zu einem Ergebnis, in dem das obere Konfidenzintervall unter dieser Schwelle von 0,9 Prozent liegt.

Was mich jetzt ein bisschen irritiert, ist: Wir haben ein widersprüchliches Vorgehen. In demselben Methodenpapier des IQWiG wird darauf verwiesen, dass es unterschiedliche ... (akustisch unverständlich)

(Tonstörung)

Ich weiß nicht, woran das liegt. Ich versuche einmal, die Entfernung – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Es liegt ausnahmsweise nicht an Ihnen, Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es scheint irgendein Mangel im System zu sein.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Es gibt hier verschiedene Möglichkeiten, Hypothesen ... (akustisch unverständlich). Eine ganz einfache Vorgehensweise ist die Betrachtung einer halben Standardabweichung bei den MCIDs. Hier bedient sich das IQWiG einer ganz anderen Vorgehensweise. Es rekurriert eher auf den Anhang A der Ticagrelor-Bewertung. Jetzt gibt es aber in dem Methodenwerk des IQWiG den Verweis auf MCIDs mit anderen Methoden. Ist das eine Dissonanz, die ich hier erkenne? Oder bin ich jetzt kognitiv überfordert und habe es nicht verstanden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, helfen Sie Herrn Dintsios, insbesondere aus der kognitiven Überforderung, heraus?

Frau Dr. Wieseler: Ja, das mache ich gern. – Der Grund ist ganz einfach: Wir haben hier keine kontinuierliche Skala, für die wir mit einer MID zum Beispiel ein Response-Kriterium definieren müssen, sondern wir haben hier eine Zählung von Ereignissen. Aus diesem Grund benötigen wir da keine MID, sondern verwenden die seit der ersten Bewertung definierten Grenzen für die Ausmaße.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Dann würde ich jetzt den Stellungnehmern die Möglichkeit zu einer abschließenden zusammenfassenden Stellungnahme geben. Ich glaube, die wesentlichen Fragestellungen haben wir erörtert, die für uns von Interesse sind. – Herr Dr. Schewe hat sich noch gemeldet.

Herr Dr. Schewe (DAGNÄ): Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich wollte von Seiten der Deutschen Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Ärzte in der HIV-Therapie kurz drei Punkte kommentieren, die wir Sie bitten, in Ihrer abschließenden Bewertung zu berücksichtigen.

Zwei Punkte sind hier schon ausführlich diskutiert worden. Was das häufigere Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen angeht, so schließen wir uns der Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft voll an und sehen hier die Möglichkeit eines zufälligen Effektes, da bei den validierten virologischen und immunologischen Surrogatparametern gar kein Unterschied zwischen den verschiedenen Therapien bestand.

Auch was die Bewertung von Elvitegravir-Fixkombination bei vorbehandelten Patienten angeht, so sehen wir die gleichen methodologischen Schwierigkeiten, wie sie von Herrn Professor Behrens schon ausgeführt worden sind.

Ich möchte abschließend auf ein eher generelles Problem des Nutzenbewertungsverfahrens hinweisen. Dies ist die Beschränkung auf nur eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Sicherlich ist die Wirksamkeit der Kombination von Tenofovir, Emtricitabin und Efavirenz in prospektiven randomisierten Studien unübertroffen. Es gibt eine gewaltige Datenlage. Es ist wirklich eine hervorragende Therapie, die wir schon seit vielen Jahren verwenden – mit großem klinischen Erfolg in der Praxis.

Aber zwischen Patientenpopulationen in randomisierten Studien und der Gesamtheit der HIV-infizierten Patienten gibt es erhebliche Unterschiede. Randomisierte Studien haben eine

Vielzahl von Einschlusskriterien, welche zahlenmäßig relevante Patientengruppen ausschließen. Hier sind schon die Frauen genannt: Frauen, die einen Kinderwunsch haben, sind grundsätzlich ausgeschlossen. Frauen müssen eine double barrier contraception machen; denn sie können keine Hormone benutzen, weil es Interaktionen zwischen den Studienmedikamenten und den Antikontrazeptiva gibt. Das ist auch einer der Gründe, warum Frauen in den Studien so kläglich gering vertreten sind. Weitere Beispiele sind aktive Suchterkrankungen, psychiatrische Komorbiditäten, was gerade bei Efavirenz eine große Rolle spielt, und auch Patienten mit anderen Begleitmedikationen, Substitution etc.

Eine weitere Selektion findet sogar schon vor dem Studienscreening statt. Einem Patienten, der zum Beispiel im Schichtdienst gearbeitet hat, der vielleicht von vorher schon psychisch labil ist und Schlafstörungen hat, wird ein Arzt keine Studie anbieten, in dem Efavirenz als Komparator dient, weil dieser Patient mit fünfzigprozentiger Wahrscheinlichkeit eine Therapie erhalten wird, die ihm nicht bekommen wird. Das kann ich schon sagen. Diese Selektion führt dazu, dass die Abbruchrate von Efavirenz-haltigen Kombinationen in randomisierten Studien sehr gering ist; es sind nur 5 Prozent in den hier zitierten Studien. In großen Kohortenstudien, beobachtenden Studien, sind die Abbruchraten erheblich höher, bis zu 50 Prozent. Das ist hier auch schon erwähnt worden.

Die zentralen nervösen Nebenwirkungen von Efavirenz sind häufig, wohlbekannt und durchaus klinisch relevant. Zwei Drittel aller Patienten haben in den ersten Wochen der Therapie diese Beschwerden. Bei 20 Prozent können sie über Jahre persistieren.

In Anbetracht der lebenslangen Therapieerfordernis und der hohen Anforderung an die Therapietreue ist eine gut verträgliche, aber auch die Lebensumstände berücksichtigende individualisierte Behandlung Grundvoraussetzung für einen anhaltenden Therapieerfolg. Entsprechend geben die deutsch-österreichischen Leitlinien zur Behandlung der Therapie der HIV-Infektion auch verschiedene gleichwertige Therapieempfehlungen für unterschiedliche Therapieregime, nämlich Proteasehemmer-basierte Regime oder Integrasehemmer-basierte Regime, die hier letztlich nicht berücksichtigt werden. Deswegen sieht die DGNÄ in der Elvitegravir-Fixkombination einen weiteren Baustein im Arsenal der Optimierung der Behandlung HIV-infizierter Patienten. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Burgardt, bitte.

Herr Burgardt (BPI): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich spreche für den BPI. Für den BPI sind die allgemeinrechtlichen Kriterien und deshalb Aspekte der Rechtssicherheit im Nutzenbewertungsverfahren natürlich von sehr großer Bedeutung. Ein solches Kriterium hat ja am Anfang der Anhörung eine große Rolle gespielt, nämlich die Frage: Wie ist denn das Verhältnis zur Nutzenbewertung einerseits als auch zur arzneimittelrechtlichen Zulassung andererseits?

Ich möchte an diesen konkreten Punkt noch einmal anknüpfen. Denn Frau Wieseler hat ausgeführt, dass sie selbstverständlich die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht infrage stellen würde, und hat das damit begründet, dass man ja im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens andere Dinge als im Zulassungsverfahren prüfen würde.

Ich halte das für eine rein semantische Unterscheidung, wenn ich jetzt von Nutzen-Schaden statt Risiko-Nutzen ausgehe. Aber im konkreten Fall ist es tatsächlich eine rein semantische Unterscheidung; denn es finden in beiden Fällen die gleichen Prüfkriterien Anwendung.

Wenn Sie sich erinnern, was Herr Kandlbinder eben an den verschiedenen Aspekten dargestellt hat, die für die Nutzenbewertung eine Rolle spielen, dann sehen wir: Das sind genau die Aspekte, die in den Zulassungsstudien ebenso eine Rolle gespielt haben.

Warum hat Frau Wieseler, auch wenn sie es förmlich nicht so gesagt hat, in der Sache tatsächlich die arzneimittelrechtliche Zulassung verletzt? – Allein schon deshalb, weil sie von einer höheren Komplikationsrate, von einer höheren Nebenwirkungsrate ausgegangen ist. Darin sehe ich zwei Probleme: Das eine Problem beruht allein darauf, dass der rein quantitative Unterschied bei den Ereignissen – wohlgemerkt: bei den schwerwiegenden Ereignissen – eine entscheidende Rolle spielt. Wir wissen schon aus der Wirtschaftlichkeitsprüfung seit 20 Jahren, dass das Bundessozialgericht sagt: Ja, es ist sicherlich interessant, Häufigkeitsunterschiede festzustellen. Aber es muss immer eine intellektuelle Prüfung hinzutreten. Was heißt denn das im konkreten Fall? – Was das heißt, das haben Frau Dransfeld und Herr Kandlbinder, finde ich, sehr anschaulich dargelegt, nämlich dass man manchmal schon einen Blick tiefer gehen muss und nicht nur quantitative Unterschiede berücksichtigt.

Der zweite Punkt: Die entsprechenden Nebenwirkungsraten, Ereignisraten, hat natürlich die EMA, also die Zulassungsbehörde, gleichermaßen wie das IQWiG gesehen. Aber sie hat nicht die Schlussfolgerungen daraus gezogen, dass daraus tatsächlich ein Hinweis auf größeren Schaden und eine Erhöhung des Risikos zu treffen ist. Wenn man jetzt in die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung hineinschaut – wir wollen ja rechtlich sein –, findet man dort:

Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht widersprechen.

Also, es ist eine Fragestellung. Es kommt also gar nicht in der Sache darauf an, wie ich das bezeichne, sondern die Frage ist: Verstößt das tatsächlich gegen das, was die Zulassungsbehörde schon festgestellt hat? – Das ist nach meiner Auffassung mit der Bewertung, die das IQWiG abgegeben hat, ganz eindeutig der Fall.

Wir haben im Rahmen der Nutzenbewertung ein Bewertungsverfahren, das große Gestaltungsspielräume enthält; das wissen wir alle. Es gibt aber einige rechtliche Kriterien, weil der Gesetzgeber, der Ordnungsgeber, ja versucht hat, von vornherein gewisse Leitplanken für alle Beteiligten zu finden. Diese Leitplanken sind wichtig. Ich meine, das IQWiG ist gleichermaßen wie alle anderen Beteiligten in dem Verfahren daran gebunden, dass diese Leitplanken eingehalten werden, und das aus einem ganz schlichten Grund: Denn die Anhörung, die hier heute stattfindet, sollte den Fachkreisen die Gelegenheit geben, zu all den Fragen, die eine Rolle spielen, umfassend Stellung nehmen zu können. Wenn aber die Grundlage der Anhörung eine IQWiG-Bewertung ist, die gegen rechtliche Kriterien verstößt, dann wird zu etwas angehört, was aus Rechtsgründen nicht oder so nicht Gegenstand der Entscheidungsfindung sein kann. Deshalb ist es ja so wichtig, dass auch im IQWiG-Stadium die rechtlichen Kriterien und damit die Bindungen und die arzneimittelrechtliche Zulassung hinreichende Berücksichtigung finden. Das sieht auch der BPI an dieser Stelle nicht in ausreichendem Umfang gewährleistet.

Wenn man dann noch berücksichtigt, dass die Zulassungsbehörde die Zulassung für Stribild® und für beide Indikationen erteilt hat, dann hätte es ja – um in den Pharmakovigilanzkriterien zu sprechen – ein Signal für das IQWiG sein müssen, einmal zu überlegen, ob die Entscheidung an dieser Stelle vielleicht doch nicht so richtig gewesen ist.

Jetzt werden manche Unvollkommenheiten in unserem System ganz gern mit dem Hinweis darauf überdeckt, dass es ein lernendes System ist. Ich muss zugeben: Ich hätte nicht gedacht, die Diskussionen der Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung noch einmal führen zu müssen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Sie sprechen ja hier für den BPI und nicht für die Kanzlei Sträter. Deshalb sage ich auch an die Adresse des BPI und aller Stellungnehmer: Ob das IQWiG bei der Dossierbewertung möglicherweise einen vorgegebenen Rechtsrahmen verletzt haben könnte, ist eine Fragestellung, die wir klären müssen. Denn Sie haben zu Recht – das hätte ich an Ihrer Stelle auch gemacht – uns jetzt mit epischer Breite noch einmal im altgriechischen Versmaß § 7 Abs. 2 Satz 6 zu Gehör gebracht. Sie haben aber vergessen zu erwähnen, dass es auch § 5 Abs. 7 Ziffer 6 gibt, der sinnlos wäre, wenn Abs. 2 Satz 6 die apodiktische Bedeutung hätte, die Sie ihm gerade beigemessen haben; denn dann könnte ich in keinem Fall, in dem es eine arzneimittelrechtliche Zulassung gibt, zu einem geringeren Zusatznutzen kommen, weil ich dann immer hinter den Feststellungen der Zulassungsbehörde zurückbliebe. Insofern hat der Ordnungsgeber hier offensichtlich doch Konstellationen gesehen, in denen unbeschadet einer arzneimittelrechtlichen Zulassung mit Blick auf eine gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie möglicherweise ein geringerer Zusatznutzen herauskommen kann; denn ansonsten wäre die Vorschrift der Ziffer 6 sinnlos. Erster Punkt.

Zweiter Punkt. Sie haben die Fragestellung adressiert, ob heute hier eine Anhörung stattfindet, die auf einer rechtlich fehlerhaften und damit anfechtbaren Dossierbewertung des IQWiG beruht und deshalb insgesamt – so werte ich das – mit einem Verfahrensmangel behaftet sein könnte. Da sage ich – wir haben das ja eben schon in einem sehr emotionalen Beitrag gehört –: Das IQWiG legt eine Dossierbewertung vor. Diese Dossierbewertung kann möglicherweise rechtlich fehlerhaft sein, sie kann auch fachlich fehlerhaft sein. Sinn und Zweck des Stellungnahmeverfahrens ist, dass sich die Stellungnehmer mit der rechtlichen und fachlichen Bewertung auseinandersetzen und der Gemeinsame Bundesausschuss auf dieser Basis dann am Ende eine Entscheidung trifft.

Sie können nicht ernsthaft behaupten, dass möglicherweise falsche fachliche oder sonstige Bewertungen in einer IQWiG-Dossierbewertung das Stellungnahmeverfahren insgesamt möglicherweise auf eine wacklige Grundlage stellen, weil es ja gerade Sinn und Zweck dieses Stellungnahmeverfahrens ist, das, was das IQWiG direkt oder indirekt als, sagen wir einmal, rechtliche Vorbedingung für seine Bewertung definiert hat, dann eben auch mit Ihnen zu diskutieren und zu überprüfen.

Vor diesem Hintergrund ist es, glaube ich, relativ keck formuliert, wenn Sie wörtlich ausgeführt haben, dass Frau Wieseler die arzneimittelrechtliche Zulassung verletzt habe. Frau Wieseler hat überhaupt nichts zu verletzen. Ich hatte es eben schon einmal gesagt: Die Entscheidung über das, was Gegenstand der IQWiG-Bewertung ist, und die Entscheidung über das, was am Ende im Rahmen der frühen Nutzenbewertung herauskommt, trifft der Gemeinsame Bundesausschuss. Und der Gemeinsame Bundesausschuss kann dann möglicherweise, wenn irgendwelche Gerichte dieser Neuzeit das so sehen würden, verletzen. Das IQWiG bereitet im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens die entsprechenden Dossierbewertungen vor, vollzieht aber keine Akte, die Außenwirkung haben und die rechtlich

relevant sind. Das haben wir kürzlich auch beim LSG Berlin-Brandenburg in anderer Sache noch einmal hören dürfen.

Das nur zur Präzisierung, weil ich nicht möchte, dass hier im Protokoll unwidersprochen rechtliche Feststellungen und rechtliche Fundierungen vorgenommen werden, wo Sie Dinge – aus gutem Grund – anders sehen, als der Gemeinsame Bundesausschuss sie sieht. Das Verhältnis der Ziffer 6 zum Satz 6 des übernächsten Absatzes zu klären, wird, glaube ich, die entscheidende Aufgabe sein, die uns in diesem Verfahren erwartet. – Herr Kandlbinder, Sie hatten sich eben noch einmal gemeldet.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Wir würden gerne langsam zum Abschluss kommen. Die Frage vorab: Wir würden gerne noch einmal zur Extrapolation einen kleinen Zusatz machen. Dürfen wir?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie. Das können Sie im abschließenden Statement ja machen.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Okay. – Extrapolation ist ein sehr wichtiges Thema in diesem Kontext. Vielleicht für alle noch einmal die Basis: Es gibt zu Stribild® Daten zu nicht vorbehandelten Patienten, und die EMA hat auf Basis dieser Daten die komplette Zulassung für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten erteilt. Damit hat die EMA – um jetzt noch einmal einen kleinen Schlenker zu den AIDS-definierenden Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu machen – Stribild® nicht nur für die eigentliche Studienpopulation zugelassen, sondern darüber hinaus noch für eine deutlich größere Population. Das also noch einmal zur Einschätzung des Nutzen-Risiko-Potenzials.

Punkt zwei: Herr Behrens hat schon auf die methodischen Schwierigkeiten bei Switch-Studien hingewiesen. Hierzu vielleicht ein Gedankengang: Bei vorbehandelten Patienten, die umgestellt werden, liegt immer eine Indikation vor. Heutzutage ist es selten virologisches Versagen, relativ häufig Nebenwirkungen. Umgestellt wird dann auf das Regime, von dem man antizipiert, dass es eben genau diese Problematik löst, das heißt, eigentlich ist bei Umstellung davon auszugehen, dass das neue Präparat per se einen Nutzen gegenüber dem Vorgängerregime hat.

Dritter Punkt: Das Thema – Herr Nowotsch hat es vorhin schon angesprochen – wird uns begleiten. Die EMA – das zeigen die neuen just veröffentlichten Daten relativ deutlich – kehrt vollständig vom Behandlungsstatus ab. Früher wurden Zulassungsstudien in vorbehandelten oder nicht vorbehandelten Patientenpopulationen gemacht. Entsprechend der Studienpopulation wurde die Zulassung erteilt. Die EMA sagt heute: Das einzige, was für die Empfindlichkeit des Virus wichtig ist, ist der Resistenzstatus. Das heißt, es ist vollkommen egal, in welcher Population – das zeigen auch diverse weitere Produkte jetzt schon – untersucht wurde; es wird bereits zugelassen. Da man sich als pharmazeutischer Unternehmer natürlich an die Zulassungsbehörde hält, was die Notwendigkeit von Studien angeht – die EMA hat ja genau das zum Ziel, wenn sie sagt: Ich will unnütze Studien eben nicht mehr durchgeführt wissen –, wird das in Zukunft dazu führen, dass man bestimmte Studien nicht mehr macht. Das wird aber auch dazu führen, dass für diese Population per se und von vornherein, wenn Extrapolation nicht gültig wäre, nie ein Zusatznutzen erreicht werden könnte. Das abschließend.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Mir liegt daran, einiges in Richtung von Herrn Burgardt klarzustellen.

Sehr geehrter Herr Kollege Burgardt – ich unterstreiche das Wort Kollege –: Es sitzen hier am Tisch nicht nur Juristen, nicht nur Anwälte, sondern auch Mediziner, Pharmakologen und und und. Es liegt mir daran, klarzustellen – und ich halte es für nicht unkritisch –, wenn auszugsweise auf einen Wortlaut abgestellt wird und nicht darauf hingewiesen wird, dass es natürlich immer auch eine teleologische Interpretation gibt, was der Gesetzgeber mit Sinn und Zweck einer Regel erreichen wollte. Das nur noch einmal zur Klarstellung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Vöcking. – Das Schlusswort. Bitte schön, Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich glaube, wir haben heute die Chance nutzen können, um Ihnen das Produkt Stribild® und unsere Kritik an der IQWiG-Nutzenbewertung noch einmal aus unserer Sicht darzustellen. Ich würde es gerne kurz zusammenfassen, wie sich aus unserer Sicht der Sachverhalt zu dem Produkt darstellt.

Erster Punkt: Die AIDS-definierenden Erkrankungen als alleinigen Endpunkt zu wählen, ist aus unserer Sicht falsch und für die Bewertung irrelevant. Die Surrogatbetrachtung hätte zum Zusatznutzen geführt und wäre auch in Analogie zu den beiden anderen HIV-Bewertungen vor gut einem Jahr erfolgt und damit verlässlich.

Zweitens, die schweren unerwünschten Ereignisse: Hier kann man aus der Gesamtschau der Daten medizinisch plausibel keinen Schaden ableiten. Also auch dieses Kriterium, was das IQWiG angewandt hat, ist aus unserer Sicht hier irrelevant. Vielmehr hätte man auch hier einen Nutzen ableiten können, wenn man sich alles angeschaut hätte.

Drittens, die Nebenwirkungen: Es bleibt hier die Betrachtung der tatsächlichen Nebenwirkungen; Frau Dransfeld hat das ja sehr umfassend dargestellt. Hier sehen wir in den Gruppierungen der Nebenwirkungen dreimal beträchtlichen Zusatznutzen in einer häufigen und sehr patientenrelevanten Nebenwirkung, zum Beispiel psychiatrische Erkrankungen. Wir sehen zweimal einen geringen Zusatznutzen bei Nebenwirkungen, die sich zum einen im Verlauf verflüchtigen, nicht zu Abbrüchen geführt haben und weniger in der Praxis relevant sind. Wir kommen somit zu einer Gesamtnutzenbetrachtung, einer Ableitung aus unserer Sicht, die zu einem Beleg für einen geringen Zusatznutzen führen müsste.

Zusätzlich möchten wir an dieser Stelle noch sagen, dass wir auch davon überzeugt sind, dass es einen weiteren Zusatznutzen des Präparates Stribild® gibt, und zwar durch seine Formulierung als Ein- Tabletten-Regime, was wir als sehr patientenrelevant ansehen, auch im Sinne der Adhärenz, die auf eine einfache Einnahme eines solchen Produktes folgt, mit Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte. Wir waren deshalb bereits auch vor einigen Wochen schon beim G-BA und haben uns in einem Gespräch bezüglich der Umsetzung einer solchen Studie beraten lassen. Dort haben wir die entsprechenden Hinweise bekommen, die wir auch schon im Protokoll vorliegen haben, um eine solche entsprechende Studie für die Versorgungsforschung aufzusetzen und somit Zusatznutzen für diese Formulierung des Regimes ableitbar zu machen. Wir werden diese Studie im Januar beginnen; sie wird über drei Jahre laufen und circa 2.000 Patienten einschließen. Wir stellen Ihnen gerne für Ihre Bewertung das Protokoll in den nächsten Tagen zur Verfügung, damit es im Sinne der Nutzenbewertung einfließen kann. – Das wäre aus unserer Sicht der Abschluss. Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Es war spannend. Diese Aussage ist wirklich ernstgemeint, weil es eine Reihe von Fragestellungen gibt, über die wir sicherlich noch sehr intensiv im Nachgang zu dieser Anhörung diskutieren müssen. Herzlichen Dank für Ihre sehr umfassende Darstellung.

Das Verfahren nimmt jetzt seinen Gang. Wir werden eben wägen müssen, was heute hier an Fakten vorgetragen worden ist, und dann innerhalb des gesetzlichen Verfahrens auch unsere Entscheidung zu treffen haben, wohl abwägend all das, was hier gesagt worden ist.

Danke, dass Sie da waren. Ich sage mal: Bis zum nächsten Mal. Wir sehen uns ja wahrscheinlich noch häufiger in den nächsten Jahren. Einen schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 11.44 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-017 Elvitegravir+Cobicistat+Emtricitabin+Tenofoviridisoproxil

Auftrag von: Abt. Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 24. April 2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

Indikation für die Recherche:	288
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	288
Systematische Recherche:	288
Glossar:	290
Cochrane Reviews	290
Systematische Reviews	301
Leitlinien	310
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	328
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	329
Literatur:	332

Indikation für die Recherche:

Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind

oder

bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.

Berücksichtigte Wirkstoffe:

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

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

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *HIV-Typ 1* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.04.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA,

NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Rechercheergebnisse aus den Aufträgen 2011-B-028, 2012-B-063, 2012-B-067 und 2012-B-068 wurden mit einbezogen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **688** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **80** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **21** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Glossar:

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Anti-Retroviral Therapy
ATV	Atazanavir
AZT	Azidothymidin (Zidovudin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
d4T	Stavudin
ddI	Didanosin
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirid
ETV	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVF	Nelfinavir
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TPV	Tipranavir

Cochrane Reviews

Mbuagbaw, 2009 [12] “Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)”	Fragestellung To determine which NNRTI, EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two NRTIs as part of initial ART for HIV infection in adults and children. Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs Methodik <u>Suchzeitraum</u> : 1996-2009 <u>Vergleich</u>: EFV+2 NRTIs vs. NVP+2 NRTIs <u>Population</u>: Therapie naïve Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion Geplante Subgruppen Analyse: Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose Die geplanten Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt <u>Endpunkte</u> <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 Ergebnisdarstellung der 7 eingeschlossenen RCT <u>EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone)</u>: Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, 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> Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, 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). <u>Kommentare der Autoren und FBMed</u> 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 Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten
Spaulding, 2010 [16] “Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-nave individuals (Review)”	<u>Fragestellung</u> To assess the efficacy of d4T compared to AZT in combination with one NRTI and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), two additional NNRTIs, or one NRTI and one protease inhibitor (PI), as part of first-line ART for HIV-infected people in low-resource settings. Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs
	<u>Methodik</u> Suchzeitraum: 1995- 2009 <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. <u>Population:</u> Therapie-nave HIV-Patienten (Erwachsene und Kinder), die eine Initialtherapie benötigen <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 Geplante Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt

	<u>Endpunkte:</u> <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 Ergebnisdarstellung der 9 eingeschlossenen RCT (n=2.159) 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> <u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u> 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 <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> 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 Studien-setting 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 Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten
Spaulding 2009 [17] “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 indi-	Fragestellung To assess the efficacy, safety, and tolerability of TDF compared to AZT in combination with one NRTI and one NNRTI as part of first-line ART for HIV-infected people in resource-limited settings Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs Methodik Suchzeitraum: 1995-2009

viduals (Review)“	<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. <u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten die eine Initialtherapie benötigen. <i>Hinweis: Patienten in den Studien waren mind. 18 Jahre alt</i> <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 Geplante Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt <u>Endpunkte:</u> <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 Ergebnisdarstellung der 2 eingeschlossenen RCT (n=586 Patienten) <u>1.) DUFIN Studie: AZT+3TC +NVP vs. TDF+3TC+NVP:</u> 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: AZT+3TC+EFV vs. TDF+FTC+EFV:</u> Große, multizentrische, randomisierte, offene Studie in der EU und USA. Ergebnisse hier für den Zeitraum nach 48 Wochen (Vergleichbarkeit zur DUFIN Studie). <u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie die TDF bzw. AZT basiert ist hinsichtlich dem virologischen Ansprechen 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). <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> 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 Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten
Siegfried, 2006 [15] “Stavudine, lamivudine and nevirapine combination therapy for treatment of HIV infection and AIDS in adults. (Review)”	Fragestellung To examine the efficacy of the stavudine, lamivudine and nevirapine regimen in the treatment of HIV infection and AIDS in adults. Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs
	Methodik Suchzeitraum: 1966-2004 <u>Vergleich:</u> d4T+3TC+NVP vs. Placebo oder eine andere antiretrovirale Therapie <u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten und/oder AIDS, mit oder ohne einer vorherigen antiretroviralen Therapie <i>Hinweis: Erwachsene sind hier definiert als Patienten >13 Jahre (basierend auf der CDC Klassifikation; Ø-Alter 33-37 Jahre; naive Patienten)</i> <u>Endpunkte:</u> <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
	<u>Ergebnisdarstellung (basierend auf 2 Studien; Hauptergebnisse vor allem von der großen, qualitativ hochwertigen Studie von van Leth 2004):</u> 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.

	<u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> 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 Kombinations-endpunkt (Therapieversagen) bestehend aus: Viruslast, Krankheitsprogression und Therapiewechsel. Keine der Studien berichtete Daten einer Resistenzentwicklung. Obwohl bei der Suche nach Studien sowohl Studien mit Therapie-naiven als auch Therapie-erfahrenen Patienten eingeschlossen werden sollten, waren bei den beiden eingeschlossenen Studien die eingeschlossenen Patienten jeweils therapie-naiv. March 2011: Review declared as stable. This review will no longer be updated.
Shey, 2009 [14] “A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS (Review)”	<u>Fragestellung</u> The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir (Trizivir ®) for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple drug combination. Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer mind. 6 monatigen Nachbeobachtungszeit.
	<u>Methodik</u> Suchzeitraum: 1980 - 2008 <u>Vergleich:</u> 3er Kombinationstherapie mit ABC+3TC+ZDV vs. eine Therapie basierend auf PIs oder NNRTIs <u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten mit einem Alter >13 Jahre (Ø Alter: 34-38 Jahre) <u>Endpunkte:</u> <u>Primärer Endpunkte:</u> Suppression der virologischen Aktivität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> CD4+ Zellen, schwere Nebenwirkungen, klinische Fettverteilungsstörung, Gesamtcholesterol, Triglyzerid Werte, Therapie

	Adhärenz
	Ergebnisdarstellung der 3 eingeschlossenen RCT <u>Ergebnisse (basierend auf 3 Studien)</u> Eine Studie verglich die 3er Kombinationstherapie <u>ATV + ZDV + 3TC</u> (Tri-zivir®) 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. <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> 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 mit Ritonavir geboosterte PIs empfohlen, in allen Studien wurde jedoch kein Ritonavir gegeben. Dominierend mehr Männer in den Studien Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten, da diese nicht eingeschlossen waren.
Darbyshire, 2000 [4] “Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine	Fragestellung This meta-analysis of individual patient data aims to assess the prolonged effects of AZT plus ddI, AZT plus ddC and AZT monotherapy on HIV disease progression (to AIDS or death) and survival, overall and in subgroups of participants.

(ddl) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults (Review)"	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs
	Methodik <u>Vergleich:</u> AZT+ddl vs. AZT+ddC vs. AZT Monotherapie <u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten in jedem Krankheitsstadium <u>Endpunkte:</u> Mortalität und Krankheitsprogression (neues AIDS Ereignis oder frühzeitiger Tod)
	Ergebnisdarstellung der 6 eingeschlossenen RCT <u>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien):</u> 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, $P < 0.0001$; $I^2 = 47\%$ / ddC: RR 0.86; 95% KI 0.78 - 0.94, $P = 0.001$; $I^2 = 0\%$), als auch hinsichtlich der Mortalität (ddl: RR 0.72; 95% KI 0.64 - 0.82, $P < 0.0001$; $I^2 = 53\%$ / ddC: RR 0.87; 95% CI 0.77 - 0.98, $P = 0.02$; $I^2 = 29\%$), 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 ($p = 0.009$). <i>Hinweis: Bei Patienten die vorher keine ART bekommen haben oder eine höhere Rate an CD4+ Zellen zu Beginn hatten, war der Therapieeffekt größer.</i>
	<u>Kommentare der FBMed:</u> Sowohl Patienten mit und ohne vorheriger Therapie Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien NRTI-Mono- sowie Dualtherapie sind heute nicht mehr empfohlen Publication status and date: 8 February 2010 Review declared as stable. This review is stable and no longer being updated.

Humphreys, 2010 [11] „Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail firstline antiretroviral therapy“	Fragestellung To assess the optimum second-line ART regimen in adolescents and adults living with HIV failing first-line therapy on NNRTI + two-NRTI regimen in low-resource settings. Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs Suchzeitraum: 1995- 2009 <u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten mit Versagen der initialen Therapie (in low- and middle income Ländern) <u>Vergleich:</u> _Lamivudin (3TC) vs. Kein Lamivudin in der Secondline Therapie <u>Eingeschlossene Studien:</u> RCT und (aus Mangel an RCTs) auch Non-randomized-studies (cohort, case-control) Jedes 3- oder 4- Wirkstoff-Secondline-Regime, das Lamivudin und einen Komparator enthält Klare Definition von Therapieversagen auf der Basis von klinischen, immunologischen und/oder virologischen <u>Ausgeschlossene Studien:</u> Studien, die eine Substitution eines Wirkstoffs bewerteten, wurden ausgeschlossen. (Studies evaluating substituting rather than switching ART. As described in WHO 2006, substituting is for toxicities and usually involves single-drug changes while switch is due to clinical, immunologic or virologic failure and involves changing the entire regimen.) Studien, die eine Secondline-Therapie mit vier Wirkstoffen untersuchen, aber ohne Lamivudine wurden ausgeschlossen. Primärer Endpunkt: Mortalität Sekundäre Endpunkte: Severe adverse events, Clinical response to ART, Adherence, tolerance, retention, Virologic response to ART, Immunologic response to ART, Drug Resistance <u>Ergebnisdarstellung basierend auf 4 Studien: 1 RCT, 1 NRS und 2 Abstracts)</u> Very few studies of relevance were identified: One randomised trial of 136 adults suggests no difference in virological outcomes among those maintaining 3TC on second-line regimens with three or four drugs compared to
--	--

	those who do not. Observational study abstracts support this finding (Murphy 2008; Hull 2009). No direct comparisons of boosted PIs in second-line treatment after first-line failure in anNNRTI-based regimen were identified. In general, observational studies in adults in low-resource settings suggest a promising response to second-line therapies with boosted PIs (Murphy 2008; Pujades-Rodriguez 2008; Hosseinipour 2009).
	<u>Kommentare der Autoren:</u> Es gibt keine guten Studien, die eine Therapie nach Versagen der Initial-Therapie bewerten und empfehlen können. <u>Kommentare der FBMed:</u> Die Autoren haben sich auf Folgetherapie mit bzw. ohne Lamivudin beschränkt. Die Übertragbarkeit scheint daher stark eingeschränkt.

Systematische Reviews

Bierman, 2009 [1] “HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review“	Fragestellung Überblick über die veröffentlichten Studien zu r/PI Monotherapie, um die Effektivität zu bewerten Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach der Effektivität von einer Ritonavir geboosterten Protease-Inhibitor (r/PI) Monotherapie
	Methodik Suchzeitraum: 1982- 2008 Population: therapie-naive und vorbehandelte Patienten <u>Vergleich:</u> Ritonavir geboosterte PI Monotherapie vs. HAART <u>Endpunkte:</u> Therapieversagen, unterdrückte bzw. nicht unterdrückte HIV-RNA (Viruslast)
	Ergebnisdarstellung <u>(basierend auf 22 Studien):</u> 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. <u>Hinweis:</u> LPV/r ist der am meisten untersuchte PI in Monotherapiestudien und der einzige PI bei denen Studien mit kontrolliertem Design vorliegen. Hinsichtlich Patienten mit erfolgreich erneut unterdrückter HIV-RNA bei (wiederholter) Gabe von NRTIs (non-failures), war das Risiko auf ein Therapieversagen vergleichbar..
	<u>Kommentare der Autoren</u> 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 <i>In 14 (der 22 eingeschlossenen) Studien wurde die Monotherapie bei Patienten begonnen, die eine komplett unterdrückte HIV-RNA zeigten. Die Patienten waren mit verschiedenen Therapien vorbehandelt. In 8 Studien wurde die Therapie bei Patienten begonnen, die keine unterdrückte HIV-RNA hatten. Davon waren die Patienten in 5 Studien nicht vorbehandelt.</i>
Chowers, 2010 [2]	Fragestellung The objective of this study was to assess the relative efficacy and toxicity of the dual NRTI part of the regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing highly active antiretroviral therapy (HAART) for treatment-naïve HIV-infected adults with a 48-week follow-up were done. Methodik Suchzeitraum: bis 2009 <u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten <u>Endpunkte:</u> <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 <u>Ergebnisdarstellung (basierend auf 22 Studien; N=8.181 Patienten):</u> <u>ddl+3TC/FTC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ddl+ABC (basierend auf 4 Studien mit N=1.216):</u> 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). <u>TDF+FTC/3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ 3TC; ABC+ 3TC; ddl+3TC; ddl+ ABC (basierend auf 5 Studien mit N=2.803):</u> 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> 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> 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> 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> 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. <u>Kommentare der FBMed:</u> Keine individuellen Patientendaten Klinische Ereignisse 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)
Hill & Sawyer, 2009 [10] “Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: metaregression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients”	Fragestellung Tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) and abacavir/lamivudine (ABC/3TC) are widely used with ritonavir (RTV)-boosted protease inhibitors (PIs) as first-line highly active antiretroviral therapy (HAART), but there is conflicting evidence on their relative efficacy. The ACTG 5202 and BICOMBO trials suggested higher efficacy for TDF/FTC, whereas the HEAT trial showed no efficacy difference between the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbones. Methodik Suchzeitraum: 2000-2008 <u>Vergleich:</u> verschiedene Ritonavir geboosterte PIs bei entweder einer TDF/FTC oder ABC/3TC basierten Kombinationstherapie <u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten (Alter: >60 Jahre) <u>Endpunkte:</u> HIV-RNA Respons Ergebnisdarstellung <u>(basierend auf 12 Studien mit N=5186 Patienten):</u> 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).
	<u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> Einige NRTI/PI Kombinationen wiesen eine kleine Populationsgröße auf Unterschiede in Ausgangscharakteristika
Correll, 2008 [3] "Integrase Inhibitors: A New Treatment Option for Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection"	Fragestellung Darstellung der Evidenz zu den neuen Integraseinhibitoren: Raltegravir (RAL) und Elvitegravir
	Methodik Suchzeitraum: 1996-2007 <u>Population:</u> HIV Patienten, sowohl therapie-naive als auch vorbehandelte
	Ergebnisdarstellung <u>(Therapie-naive Patienten)</u> RAL (Status: vorläufige Ergebnisse) 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. Eine 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/mm ³ ; p=NS). <i>Hinweis: Dies ist die erste Studie zu RAL bei Therapie naiven Patienten.</i> Elvitegravir: 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 Da-

	ten, kann EVG momentan nicht als Therapie für Therapie naive Patienten empfohlen werden (Fazit Autoren). <u>Ergebnisse (Therapie vorbehandelte Patienten)</u> RAL (nur vorläufige Ergebnisse) 3 Studien zu RAL bei vorbehandelten Patienten. In den Studien bei vorbehandelten Patienten wurde RAL zusätzlich zu OBT (optimized background therapy) nach Wahl des Arztes gegeben und im Vergleich zu Placebo + OBT untersucht. (<i>The investigators selected each patient's OBT on the basis of the patient's treatment history and resistance testing.</i>) Es zeigt sich eine Tendenz, dass die Viruslast unter RAL + OBT vs Placebo + OBT starker gesenkt wird. Elvitegravir: Wurde zum Zeitpunkt der Studie bisher nur in Phase II Studien untersucht. <u>Kommentare der FBMed:</u> Diese Übersichtsarbeit ist ein Zwischenbericht über z.T. (zum Zeitpunkt der Veröffentlichung) noch laufenden Studien.
Talbot, 2008 [18] „HIV infection“	Fragestellung What are the effects of preventive interventions? What are the effects of different antiretroviral drug treatment regimens in HIV infection? Methodik <u>Suchzeitraum</u> bis 2007 <u>Endpunkte:</u> Krankheitsprogressionsmarker; Progression zu AIDS oder Mortalität, Lebensqualität Bewertung der eingeschlossenen Literatur entsprechend der GRADE-Systematik Ergebnisdarstellung (zur antiretroviralen Therapie): Geboosterte PI 3er Kombinationstherapie: Krankheitsprogressionsmarker: Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basie-

	rend auf 3 RCTs): Vorteil hinsichtlich der Reduktion der Viruslast nach 24-48 Wochen unter der geboosterten 3er Kombinationstherapie (low quality of evidence) Vgl. gegen NNRTI basierte 3er Kombinationstherapie (basierend auf einem systematischen Review): Vorteil hinsichtlich der virologischen Suppression unter einer Therapie basiert mit EFV oder NVP (low quality of evidence). Progression zu AIDS oder Mortalität: Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Tod nach 72 Wochen (moderate quality of evidence). Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu der geboosterten PI basierten 3er Kombinationstherapien im Vergleich zu NRTI basierten 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. 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 ge-
--	---

	stoppt 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).
Pichenot, 2011 [13]	Fragestellung A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the overall efficacy of new antiretroviral drugs, as well as the factors associated with increased efficacy. Methodik Suchzeitraum: 2003-2010 Population: vorbehandelte Patienten Vergleich: OBT (=optimized background therapy) plus neue antiretrovirale

	Arzneimittel vs. OBT plus Placebo Neue antiretroviral Arzneimittel: Maraviroc, Vicriviroc (CCR5 Inhibitoren), Enfuvirtid (Fusionsinhibitor), Raltegravir (INI), Etravirin (NNRTI) Tipranavir und Darunavir (PI) Endpunkte sind der virologische und immunologische Erfolg in Woche 48 Ergebnisdarstellung (10 eingeschlossene Studien mit 640 Patienten) 9 der 10 eingeschlossenen Studien wurden ausgewertet <u>Virologischer Erfolg in Woche 48:</u> (nur 9 Studien wurde dazu ausgewertet) 41.7% of patients in the treatment groups (range 18–64%) and 23.6% in the placebo groups (range 0–62%) had undetectable HIV RNA. Patients in the treatment groups were almost three times more likely to have undetectable HIV RNA at W48 than patients on OBT plus placebo (OR 2.97; 95% CI 2.11–4.17) There was significant heterogeneity among trials <u>Immunologischer Erfolg in Woche 48 (10 Studien):</u> CD4 count increases in patients in the treatment groups were 9–62 cells/mL larger than in patients in the placebo groups. There was significant heterogeneity among trials Fazit der Autoren: "As expected, our analysis showed that cART containing a new antiretroviral drug was superior to just OBT in HIV-1-infected treatment-experienced patients, mainly because of the addition of a new fully active drug... Our systematic review demonstrates that including new antiretroviral drugs in cART regimens improves outcomes among treatment-experienced patients. This review also demonstrates that the most important predictive factor for achieving undetectable HIV RNA or higher CD4 cell count increases is the number of fully active drugs included in the regimen." Hinweise durch FBMed Keine Definition der OBT
--	---

Leitlinien

„Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“ (S2k) Stand Feb 2012 [5] <i>Siehe auch:</i> AWMF (AWMF-Register-Nr: 055-001): Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion	Klassifikation: S2k Keine Angaben zum Suchzeitraum Bewertung Substanzen/Kombinationen - Einstufung • „Empfohlen“ = Vorrangige/s Medikament/Kombination für die Primärtherapie. Es können Einschränkungen im Detail gemacht werden. • „Alternative“ = Mögliche Verwendung, falls eine der empfohlenen Optionen nicht sinnvoll erscheint oder nicht in Frage kommt. • „Nicht empfohlen“ = vertretbare Alternative in Einzelfällen, die Verwendung soll begründet erfolgen. • „Kontraindiziert“ = Verwendung ist nicht oder allenfalls in sehr sorgfältig begründeten Einzelfällen vertretbar. Therapieziele: Unterdrückung von infektionsbedingten Symptomen; Verminderung der Krankheitsprogression, Rekonstitution der zellulären Immunität; Reduktion der chronischen Immunaktivierung (Entzündungsprozesse). Nicht-Vorbehandelte Patienten 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 <u>sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein</u>. 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 <u>nur in dieser Kombination empfohlen</u>. Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI (<i>Vorteile: sehr gute Wirksamkeit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen</i>), einem PI/r (<i>Vorteil: geringere Resistenzentwicklung bei nur wenig geringerer Wirksamkeit</i>) oder Raltegravir (INI) (<i>Raltegravir als erster verfügbarer INI erscheint Efavirenz mindestens gleichwertig, wobei Langzeiterfahrungen über mehr als drei Jahre noch fehlen</i>) 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 <u>kontraindiziert</u>. Gleiches gilt für Zweifach-NRTI-Kombinationen (EII). <i>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 Begleitrisiken. 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</i>
---	---

	<i>Standard.</i> <u>Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen</u> (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. <u>Die Kombination wird ebenfalls empfohlen.</u> Zidovudin/Lamivudin: ZDV/3TC (Empfehlungsgrad: AI): Nur als Alternative anzusehen. 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. Zidovudin/Lamivudin + Abacavir oder Tenofovir(CII): Der Einsatz eines Regimes aus drei Nukleosidanaloga wird nicht empfohlen und ist nur in begründeten Einzelfällen vertretbar. Zidovudin + Abacavir + Tenofovir + Lamivudin oder Emtricitabin Diese Vierfachkombination von Nukleosidanaloga ist wirksam, jedoch TDF/FTC + Efavirenz bzw. Atazanavir/r in einer prospektiven Studie unterlegen. Sie wird daher nicht empfohlen, ist aber in begründeten Einzelfällen vertretbar. Ungünstige und zu vermeidende Kombinationen von NRTI Lamivudin + Emtricitabin (Empfehlungsgrad: EIII) Zidovudin + Stavudin (Empfehlungsgrad: EII) Didanosin + Stavudin (Empfehlungsgrad: EII) Tenofovir + Didanosin (Empfehlungsgrad: DII) Tenofovir + Abacavir (Empfehlungsgrad: DIII) <u>Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI):</u> Empfohlene Therapien: 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.) Rilpivirin: (RPV; Empfehlungsgrad: AII): Rilpivirin ist EFV in den ECHO- und THRIVE-
--	---

	Studien nicht unterlegen. Einer besseren Verträglichkeit steht eine höhere virologische Versagerrate als unter EFV gegenüber. Es traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und nRTI auf als unter EFV. RPV wird bei Pat. mit <100.000 Kopien/mL empfohlen. Bei >100.000 Kopien/mL wird es nicht empfohlen und ist in Europa nicht dafür zugelassen. <u>Proteaseinhibitoren (PI)</u> <u>Empfohlene PI:</u> 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> Saquinavir/r: SQV/r (Empfehlungsgrad: BII) <u>Nicht empfohlene PI:</u> Indinavir/r: IDV, IDV/r (Empfehlungsgrad: CII) Nelfinavir (Empfehlungsgrad: DII) 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> <u>4. Integrase-Inhibitoren: Raltegravir (INI)</u> Raltegravir, RGV (Empfehlungsgrad: BII): Empfohlen <u>5. CCR5-Inhibitoren: Maraviroc (DII)</u> Maraviroc (MVC) (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen <u>6. Alternative Kombinationen</u> Zidovudin/Lamivudin/Abacavir (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen
--	---

Tabelle: Bevorzugte Therapien

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Empfohlen - Tenofovir/Emtricitabin - Abacavir /Lamivudin Alternative -Tenofovir/ Lamivudin	+	1. NNRTI Empfohlen - Efavirenz - Nevirapin - Rilpirivin 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 von ungünstigen 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

Vorbehandelte Patienten

Therapieerfolg: Absinken der Virämie < 50 Kopien/ml (nach 3 bis 4 Monaten, bei hoher anfänglicher Virämie bis zu 6 Monate)

Änderungen der Therapie können notwendig werden durch

Versagen

Nebenwirkungen

Adhärenzprobleme

Eingetretene oder geplante Schwangerschaft

Begleittherapien

potentielle Interaktionen

Häufige Gründe für die Umstellung einer effektiven ART sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, potentielle Medikamenteninteraktionen und der Wunsch des Patienten nach einer Therapievereinfachung

Therapiewechsel bei virologischem, immunologischem oder klinischem Thera-

	Therapieversagen: Ziel: Viruslast dauerhaft unter 50 Kopien/mL senken. Bei Adhärenzproblemen, nach denen regelmäßig gefragt werden sollte, kann eine Vereinfachung der Therapie erwogen werden oder die Umstellung auf einen PI/r sinnvoll sein, um dem Risiko der Resistenzentwicklung durch mangelnde Adhärenz bei NNRTI vorzubeugen. Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war. Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten. Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinationstherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und geschulten Ärzten getroffen werden Therapie bei Versagen (entnommen aus den Folien zur Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei HIV-1-Infektionen) <table><tr><th>Initialtherapie</th><th></th><th>1. Folge-therapie</th><th></th><th>Weitere Folgetherapien</th></tr><tr><td>NNRTI+ 2 NRTI</td><td rowspan="3">Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Resistenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM)</td><td>Bei NNRTI-Resistenz: PI/r+ 1-2 NRTI +/- Etravirin</td><td rowspan="3">Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM, Resistenz)</td><td rowspan="3">PI der 2. Generation, NRTI, Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtid, NNRTI der 2. Generation (Etravirine) ->mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hypersuszeptibilitäten berücksichtigen</td></tr><tr><td>PI/r+ 2 NRTI</td><td>Bei PI-Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI-Resistenz: PI/r + altern. NRTI + Raltegravir und/oder Maraviroc</td></tr><tr><td>INI + 2 NRTI</td><td>Bei INI-Resistenz PI/r +/- NNRTI +/- NRTI</td></tr></table>	Initialtherapie		1. Folge-therapie		Weitere Folgetherapien	NNRTI+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Resistenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM)	Bei NNRTI-Resistenz: PI/r+ 1-2 NRTI +/- Etravirin	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM, Resistenz)	PI der 2. Generation, NRTI, Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtid, NNRTI der 2. Generation (Etravirine) ->mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hypersuszeptibilitäten berücksichtigen	PI/r+ 2 NRTI	Bei PI-Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI-Resistenz: PI/r + altern. NRTI + Raltegravir und/oder Maraviroc	INI + 2 NRTI	Bei INI-Resistenz PI/r +/- NNRTI +/- NRTI
Initialtherapie		1. Folge-therapie		Weitere Folgetherapien											
NNRTI+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Resistenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM)	Bei NNRTI-Resistenz: PI/r+ 1-2 NRTI +/- Etravirin	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM, Resistenz)	PI der 2. Generation, NRTI, Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtid, NNRTI der 2. Generation (Etravirine) ->mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hypersuszeptibilitäten berücksichtigen											
PI/r+ 2 NRTI		Bei PI-Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI-Resistenz: PI/r + altern. NRTI + Raltegravir und/oder Maraviroc													
INI + 2 NRTI		Bei INI-Resistenz PI/r +/- NNRTI +/- NRTI													
European AIDS Clinical Society	Keine Angaben zur Methodik oder zum Suchzeitraum														

(EACS), 2012
[7]

Guidelines
(Version 6.1)

Nicht vorbehandelte Patienten

Recommended regimens ^(*)

A drug from column A should be combined with the drugs listed in column B ^(**)

A	B	Remarks
NNRTI EFV ⁽ⁱ⁾ RPV ⁽ⁱⁱ⁾	NRTI ABC/3TC ^(vii) or TDF/FTC	TDF/FTC co-formulated ABC/3TC co-formulated EFV/TDF/FTC co-formulated RPV/TDF/FTC co-formulated
NPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	TDF/FTC	TDF/FTC co-formulated
Ritonavir-boosted PI ATV/r ^(iv) DRV/r ^(iv) LPV/r ^(v)	ABC/3TC ^(vii) or TDF/FTC	· ATV/r: 300/100 mg qd · DRV/r: 800/100 mg qd · LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd
INI RAL	TDF/FTC	RAL: 400 mg bid

* Only drugs currently licensed for initiation of therapy by the European EMA are taken into consideration.

** Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug and do not break recommended fixed dose combinations.

ⁱ EFV: not recommended to be initiated in pregnant women or women with no reliable and consistent contraception; continuation is possible if already started before pregnancy; not active on HIV-2 and HIV-1 group O.

ⁱⁱ RPV: only if VL < 100 000 c/mL; PPI contraindicated, H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV.

ⁱⁱⁱ NVP: Use with extreme caution in women with CD4 > 250 and men with CD4 > 400 μ L and only if benefits outweigh the risk; not active on HIV-2 and HIV-1 group O

^{iv} Castle study (LPV/r vs. ATV/r) has shown better tolerability of ATV/r and Artemis study (LPV/r vs. DRV/r) better efficacy and greater tolerability of DRV/r.

^v ACTG 5142 randomised study showed lower virological efficacy of LPV/r vs. EFV while no PI mutations were seen in the LPV/r plus two nucleoside failures. However, PI mutations were seen on LPV/r + EFV.

^{vii} ABC contra-indicated if HLA B*5701 positive. Even if HLA B*5701 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in patients with a high CVD risk and/or patients with a VL > than 100,000 c/mL.

	Vorbehandelte Patienten Switch strategies for virologically suppressed patients (confirmed plasma viral load < 50 c/ml) Indication: - Switch for toxicity Documented toxicity and/or side effects Management of potential drug interactions Side effects Planned pregnancy - Switch for prevention of long-term toxicity Prevention of long-term toxicity (pre-emptive switch) Ageing and/or co-morbidity with a possible negative impact of drug(s) in current regimen, e.g. on CVS risk, metabolic parameters, renal function. - Switch for simplification Wish to simplify regimen Actual regimen no longer recommended Principles: A boosted PI may be switched for simplification, prevention or improvement of metabolic abnormalities or adherence facilitation to unboosted atazanavir, an NNRTI or raltegravir only if full activity of the 2 NRTIs remaining in the regimen can be guaranteed. Simplification of a complex multidrug regimen in antiretroviral-experienced patients with 1) substitution of drugs difficult to administer (enfuvirtide) and/or with poor activity (NRTI in case of multiple NRTI resistance) and/ or poor tolerability and 2) addition of new well-tolerable, simpler and active agent(s). Bid to qd NRTI switch for simplification, prevention of long-term toxicity. Intra-class switch if drug-specific related adverse event. PI/r to NNRTI switch for simplification, prevention or improvement of metabolic abnormalities, adherence facilitation. NVP has the advantage of its metabolic profile. EFV has the advantage of possible FDC of 3 drugs (Atripla). Review the complete ARV history and available resistance test results. Avoid switching to a drug with a low genetic barrier in the presence of a backbone compromised by the possibility of archived class resistance. Strategies <u>not</u> recommended: Intermittent therapy, sequential or prolonged treatment interruptions 2-drug combination, i.e. 1 NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + 1 PI without ritonavir or 1 NRTI + RAL, or 2 NRTIs Triple NRTI combinations

Other strategy: PI/r monotherapy with bid LPV/r or qd DRV/r might represent an option in patients with intolerance to NRTI or for treatment simplification. Such a strategy only applies to patients without history of failure on prior PI-based therapy and who have had viral loads < 50 c/mL in at least the past 6 months.									
Virological failure <table border="1"> <tr> <td>Definition</td><td>Confirmed plasma HIV RNA > 50 copies/ml 6 months after starting therapy (initiation or modification) in patients that remain on ART</td></tr> <tr> <td>General measures</td><td> • Review expected potency of the regimen • Evaluate adherence, compliance, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues • Perform resistance testing on failing therapy (usually routinely available for VL levels > 350-500 c/mL and in specialised laboratories for lower levels of viraemia) and obtain historical resistance testing for archived mutations • Tropism testing • Consider TDM • Review antiretroviral history • Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations </td></tr> <tr> <td>Management of virological failure (VF)</td><td> If plasma HIV RNA > 50 and < 500-1000 copies/mL • Check for adherence • Check plasma HIV RNA 1 to 2 months later If genotype not possible, consider changing regimen based on past treatment and resistance history. If plasma HIV RNA confirmed > 500/1000 copies/mL, change regimen as soon as possible. What to change will depend on the resistance testing results: • No resistance mutations found: re-check for adherence, perform TDM • Resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug history; multidisciplinary expert discussion advised Goal of new regimen: plasma HIV RNA < 400 c/mL after 3 months, plasma HIV RNA < 50 c/mL after 6 months </td></tr> <tr> <td>In case of demonstrated</td><td>General recommendations:</td></tr> </table>		Definition	Confirmed plasma HIV RNA > 50 copies/ml 6 months after starting therapy (initiation or modification) in patients that remain on ART	General measures	• Review expected potency of the regimen • Evaluate adherence, compliance, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues • Perform resistance testing on failing therapy (usually routinely available for VL levels > 350-500 c/mL and in specialised laboratories for lower levels of viraemia) and obtain historical resistance testing for archived mutations • Tropism testing • Consider TDM • Review antiretroviral history • Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations	Management of virological failure (VF)	If plasma HIV RNA > 50 and < 500-1000 copies/mL • Check for adherence • Check plasma HIV RNA 1 to 2 months later If genotype not possible, consider changing regimen based on past treatment and resistance history. If plasma HIV RNA confirmed > 500/1000 copies/mL, change regimen as soon as possible. What to change will depend on the resistance testing results: • No resistance mutations found: re-check for adherence, perform TDM • Resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug history; multidisciplinary expert discussion advised Goal of new regimen: plasma HIV RNA < 400 c/mL after 3 months, plasma HIV RNA < 50 c/mL after 6 months	In case of demonstrated	General recommendations:
Definition	Confirmed plasma HIV RNA > 50 copies/ml 6 months after starting therapy (initiation or modification) in patients that remain on ART								
General measures	• Review expected potency of the regimen • Evaluate adherence, compliance, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues • Perform resistance testing on failing therapy (usually routinely available for VL levels > 350-500 c/mL and in specialised laboratories for lower levels of viraemia) and obtain historical resistance testing for archived mutations • Tropism testing • Consider TDM • Review antiretroviral history • Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations								
Management of virological failure (VF)	If plasma HIV RNA > 50 and < 500-1000 copies/mL • Check for adherence • Check plasma HIV RNA 1 to 2 months later If genotype not possible, consider changing regimen based on past treatment and resistance history. If plasma HIV RNA confirmed > 500/1000 copies/mL, change regimen as soon as possible. What to change will depend on the resistance testing results: • No resistance mutations found: re-check for adherence, perform TDM • Resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug history; multidisciplinary expert discussion advised Goal of new regimen: plasma HIV RNA < 400 c/mL after 3 months, plasma HIV RNA < 50 c/mL after 6 months								
In case of demonstrated	General recommendations:								

	resistance mutations	• Use at least 2 and preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes) • Any regimen should use at least 1 fully active PI/r (e.g. darunavir/r) plus 1 drug from a class not used previously e.g. fusion, integrase or CCR5 antagonist (if tropism test shows R5 virus only), or 1 NNRTI (e.g. etravirine), assessed by genotypic testing • Defer change if < 2 active drugs available, based on resistance data, except in patients with low CD4-count (< 100 cells/μL) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of plasma HIV RNA (> 1 log reduction) by recycling • If limited options, consider experimental and new drugs, favouring clinical trials (but avoid functional monotherapy) • Treatment interruption is not recommended • Consider continuation of 3TC or FTC in particular situations even if documented resistance mutation (M184V/I) If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug interactions, future salvage therapy

WHO, 2010 [21] “Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, Recommendations for a public health approach 2010 revision“	Literaturrecherche mit Suchzeitraum bis 2009	
	Bewertung der gefundenen Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach „GRADE“.	
	Weitere Dokumente zur Methodik und Bewertung der gefundenen Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.	
	Therapie-naïve Patienten	
	Recommendation: Start one of the following regimes in ART-naïve individuals eligible for treatment. AZT+3TC+EFV AZT+3TC+NVP TDF+3TC (or FTC)+EFV TDF+3TC or (FTC)+NVP (Strong recommendation, moderate quality of evidence)	

Table: Preferred first-line ART in treatment-naïve adults and adolescents

Target population	Preferred options	Comments
Adults and adolescents	A ZT or TDF + 3TC or	Select the preferred regimens applicable to the majority of PLHIV

Vorbehandelte Patienten

When to switch ART - Recommendations

1. Where available, use viral load (VL) to confirm treatment failure.
(Strong recommendation, low quality of evidence)
2. Where routinely available, use VL every 6 months to detect viral replication.
(Conditional recommendation, low quality of evidence)
3. A persistent VL of >5000 copies/ml confirms treatment failure.
(Conditional recommendation, low quality of evidence)
4. When VL is not available, use immunological criteria to confirm clinical failure.
(Strong recommendation, moderate quality of evidence)

Second-line Regimens – Recommendations

1. A boosted protease inhibitor (bPI) plus two nucleoside analogues (NRTIs) are recommended for second-line ART. (Strong recommendation, moderate quality of evidence)
2. ATV/r and LPV/r are the preferred bPIs for second-line ART. (Strong recommendation, moderate quality of evidence)
3. Simplification of second NRTI options is recommended.
 - If d4T or AZT has been used in first-line therapy, use TDF + (3TC or FTC) as the NRTI backbone in second-line therapy.
 - If TDF has been used in first-line therapy, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line therapy. (Strong recommendation, moderate quality of evidence)

Preferred second-line ART options

Target population		Preferred options	Comments
Adults and adolescents (including pregnant)	If d4T or AZT used in first-line therapy	TDF + 3TC or FTC + ATV/r or LPVr	NRTI sequencing based on availability of FDCs and potential for retained antiviral activity, considering early

	women)			and late switch scenarios
		If TDF used in first-line therapy	AZT + 3TC + ATV/r or LPVr	ATV/r and LPVr are comparable and available as heat-stable FDCs or co-package formulations
Third-line Regimens Recommendations 1. National programmes should develop policies for third-line therapy that consider funding, sustainability and the provision of equitable access to ART. (Conditional recommendation, low quality of evidence) 2. Third-line regimens should include new drugs likely to have anti-HIV activity, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs. (Conditional recommendation, low quality of evidence) 3. Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen. (Conditional recommendation, very low quality of evidence)				
British HIV Association (BHIVA) Williams, 2012 [20] “Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012”	Detaillierte Darstellung der Methodik findet sich in den Appendices 1-3 (online verfügbar) Suchzeitraum (Aktualisierung der Guideline von Gazzard, 2008): 2008-2011 BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.			
	Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')		
	Grade 2	A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')		
	Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomized controlled trials (RCTs), or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.		
	Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.		
	Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources		

	of bias.										
Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.										
Therapy-naïve patients We recommend therapy-naïve patients start ART containing two NRTIs plus one of the following: PI/r, NNRTI or INI (1A). We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing TDF and FTC as the NRTI backbone (1A). We suggest ABC and 3TC is an acceptable alternative NRTI backbone in therapy-naïve patients who, before starting ART, have a baseline VL $\leq 100\,000$ copies/mL (2A). ABC must not be used in patients who are HLA-B*57:01 positive (1A). We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing ATV/r, or DRV/r, or EFV, or RAL as the third agent (1A). We suggest that for therapy-naïve patients LPV/r and FPV/r are acceptable alternative PIs, and NVP and RPV are acceptable alternative NNRTIs (2A). NVP must only be used according to CD4 criteria and RPV should only be used in patients with baseline VL $< 100\,000$ copies/mL. Summary recommendations for choice of ART: <table> <tr> <th></th><th>Preferred</th><th>Alternative</th></tr> <tr> <td>NRTI backbone</td><td>TDF and FTC</td><td>ABC and 3TC*‡</td></tr> <tr> <td>Third agent</td><td>ATV/r DRV/r EFV RAL</td><td>LPV/r FPV/r NVP† RPV‡</td></tr> </table> *ABC is contraindicated if patient is HLA-B*57:01 positive. †NVP is contraindicated if baseline CD4 cell count is $\leq 250/400$ cells/mL in women/men. ‡Use recommended only if baseline VL is $\leq 100\,000$ copies/mL: RPV as a third agent; abacavir and 3TC as the NRTI backbone.				Preferred	Alternative	NRTI backbone	TDF and FTC	ABC and 3TC*‡	Third agent	ATV/r DRV/r EFV RAL	LPV/r FPV/r NVP† RPV‡
	Preferred	Alternative									
NRTI backbone	TDF and FTC	ABC and 3TC*‡									
Third agent	ATV/r DRV/r EFV RAL	LPV/r FPV/r NVP† RPV‡									
Therapy-experienced patients Best practice for the management of patients with virological failure Factors affecting adherence and drug exposure, including tolerability/toxicity issues, DDIs/food interactions, ARV potency, significant renal/liver disease and mental											

	health/drug dependency problems are evaluated. • Resistance testing is performed while on failing therapy or within 4 weeks of discontinuation. • Past ART and resistance tests are reviewed for archived mutations. • Tropism testing is performed if MVC is being considered. • Intensification with an additional active ARV is not recommended. • Once virological failure is confirmed and a resistance result available, the regimen is changed as soon as possible to avoid accumulation of resistance mutations. The choice of the new ART regimen will primarily depend on the results of resistance testing and the patient's preference. Additional considerations include the results of tropism and HLA-B*57 testing, DDIs/food interactions, co-morbidities and future therapy options. The goal of the new combination is to re-establish a VL<50 copies/mL. Patients with no or limited drug resistance Recommendations • We recommend patients experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and without emergent resistance mutations at failure switch to a PI/r-based combination ART regimen (1C). • We recommend patients experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and limited emergent resistance mutations (including two-class NRTI/NNRTI) at failure switch to a new PI/r-based regimen with the addition of at least one, preferably two, active drugs (1C). • We recommend patients experiencing virological failure on first-line PI/r plus two-NRTI-based regimens, with major protease mutations, switch to a new active PI/r with the addition of at least one, preferably two, active agents of which one has a novel mechanism of action (1C). • We recommend against switching a PI/r to RAL or NNRTI as the third agent in patients with historical or existing RT mutations associated with NRTI resistance or past virological failure on NRTIs (1B).										
Thompson, 2012 [19] “Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel”	Suchzeitraum: 2010-2012 (als Update zu der Empfehlung aus 2010) Strength of recommendation <table border="1" data-bbox="501 1675 1295 1818"> <tr> <td>A</td><td>Strong support for the recommendation</td></tr> <tr> <td>B</td><td>Moderate support for the recommendation</td></tr> <tr> <td>C</td><td>limited support for the recommendation</td></tr> </table> Quality of evidence <table border="1" data-bbox="501 1912 1295 2033"> <tr> <td>Ia</td><td>Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature</td></tr> <tr> <td>Ib</td><td>Evidence from 1 or more RCT presented in abstract</td></tr> </table>	A	Strong support for the recommendation	B	Moderate support for the recommendation	C	limited support for the recommendation	Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature	Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract
A	Strong support for the recommendation										
B	Moderate support for the recommendation										
C	limited support for the recommendation										
Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature										
Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract										

		form at peer-reviewed scientific meetings													
	Ila	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature													
	Ilb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings													
	III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence													
Treatment-naive patients Initial therapy continues to be based on a combination of 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a potent third agent, generally a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r), an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), or, rarely, an agent that blocks the CC chemokine receptor 5 (CCR5). Recommended and Alternative Initial Antiretroviral Regimens, Including Strength of Recommendations and Quality of Evidence^a <table> <tr> <th></th><th>Recommended Regimens</th><th>Alternative Regimens^b</th><th>Comments</th></tr> <tr> <td>NNRTI plus NRTIs</td><td>Efavirenz/tenofovir/nemtricitabine (Ala) Efavirenz plus abacavir/lamivudine^{c,d} (Ala) in HLA-B*5701–negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100,000 copies/mL</td><td>Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (Bla) Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine (or rilpivirine plus abacavir/lamivudine) (Bla)</td><td>Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.</td></tr> <tr> <td>PI/r plus NRTIs^c</td><td>Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA <100,000</td><td>Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BIII) Lopinavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Bla) (or abacavir/lamivudine) (Bla)</td><td>Other alternative PIs include fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.</td></tr> </table>					Recommended Regimens	Alternative Regimens ^b	Comments	NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/nemtricitabine (Ala) Efavirenz plus abacavir/lamivudine ^{c,d} (Ala) in HLA-B*5701–negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100,000 copies/mL	Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (Bla) Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine (or rilpivirine plus abacavir/lamivudine) (Bla)	Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.	PI/r plus NRTIs ^c	Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA <100,000	Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BIII) Lopinavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Bla) (or abacavir/lamivudine) (Bla)	Other alternative PIs include fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.
	Recommended Regimens	Alternative Regimens ^b	Comments												
NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/nemtricitabine (Ala) Efavirenz plus abacavir/lamivudine ^{c,d} (Ala) in HLA-B*5701–negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100,000 copies/mL	Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (Bla) Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine (or rilpivirine plus abacavir/lamivudine) (Bla)	Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.												
PI/r plus NRTIs ^c	Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA <100,000	Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BIII) Lopinavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Bla) (or abacavir/lamivudine) (Bla)	Other alternative PIs include fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.												

		copies/mL								
	INI plus NRTIs ^c	Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)	Raltegravir plus abacavir/lamivudine (BIla) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine (BIb)	Raltegravir is given twice daily; experience with elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine is limited to 48-week data.						
^a Ratings of the strength of the recommendations and quality of evidence are described in the eBox. Fixed-dose combinations are recommended when available and appropriate. Current fixed-dose combinations available are efavirenz/tenofovir/emtricitabine; tenofovir/emtricitabine; abacavir/lamivudine; rilpivirine/tenofovir/emtricitabine; lopinavir/ritonavir; zidovudine/lamivudine; and, if approved, elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine. ^b Zidovudine/lamivudine is an alternative NRTI component of NNRTI-, PI/r-, and raltegravir-based regimens, but the toxicity profile of zidovudine reduces its utility. ^c HLA-B*5701 screening is recommended before abacavir administration to reduce the risk of hypersensitivity reaction. ^d Avoiding the use of abacavir or lopinavir/ritonavir might be considered for patients with or at high risk of cardiovascular disease ^e New Drug Application for this combined formulation has been filed with regulatory authorities. Approval decisions pending.										
Treatment-experienced patients New regimens for ART-experienced patients should include the most active drugs available based on genotypic analysis, treatment and adverse effect history, and availability of additional classes of drugs. <table><tr><td>Initial Regimen</td><td></td></tr><tr><td>Initial NNRTI-Based Regimens</td><td> Delaying a treatment change allows the accumulation of additional NNRTI resistance mutations that may limit future treatment options with etravirine and rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs. If choice is limited by resistance, HLA-B*5701 positivity, or adverse reactions, use of agents from other classes such as INIs and CCR5 inhibitors are options. </td></tr><tr><td>Initial PI/r-Based Regimens</td><td> The difference between initial virologic failure of an NNRTI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI resistance mutations is likely in the former; protease mutations are rarely observed at the time of treatment failure with recom- </td></tr></table>					Initial Regimen		Initial NNRTI-Based Regimens	Delaying a treatment change allows the accumulation of additional NNRTI resistance mutations that may limit future treatment options with etravirine and rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs. If choice is limited by resistance, HLA-B*5701 positivity, or adverse reactions, use of agents from other classes such as INIs and CCR5 inhibitors are options.	Initial PI/r-Based Regimens	The difference between initial virologic failure of an NNRTI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI resistance mutations is likely in the former; protease mutations are rarely observed at the time of treatment failure with recom-
Initial Regimen										
Initial NNRTI-Based Regimens	Delaying a treatment change allows the accumulation of additional NNRTI resistance mutations that may limit future treatment options with etravirine and rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs. If choice is limited by resistance, HLA-B*5701 positivity, or adverse reactions, use of agents from other classes such as INIs and CCR5 inhibitors are options.									
Initial PI/r-Based Regimens	The difference between initial virologic failure of an NNRTI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI resistance mutations is likely in the former; protease mutations are rarely observed at the time of treatment failure with recom-									

		mended initial PI/r regimens. If the NRTI backbone is compromised, NNRTIs, raltegravir, or elvitegravir should be used with caution. Darunavir/r is associated with a lower incidence of virologic failure than lopinavir/ r in treatment-experienced patients. There are no trials directly comparing darunavir/r and atazanavir/r in treatment-experienced patients
	Initial Raltegravir-Based Regimens.	There are several available treatment options with 3 fully active drugs from classes not used in an initial raltegravir-based regimen. Standard genotypic tests do not include the integrase region, and there are cost and access issues for integrase resistance assays. Raltegravir and elvitegravir are almost completely crossresistant. With high-level raltegravir resistance, there is no clinical benefit from continuing raltegravir. Prompt discontinuation of these drugs in a failing regimen increases the potential utility of the investigational drug dolutegravir (see below).
	Switching for Toxicity or Improved Tolerability and Adherence Switching regimens to reduce toxicity, improve adherence and tolerability, and avoid drug interactions in virologically suppressed patients can be done by switching 1 or more agents in the regimen. Switches of single agents for acute or chronic toxicity are possible in patients with virologic suppression, as long as regimen potency is maintained.	

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2012) [6]	Suchzeitraum: bis 2012 (Update einer älteren Version)
	Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Rating of Evidence: I = data from randomized controlled trials; II = data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = expert opinion
“Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services”	Treatment-naïve patients
	The Panel recommends the following as preferred regimens for antiretroviral (ARV)-naïve patients: • efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) (AI) • ritonavir-boosted atazanavir + tenofovir/emtricitabine (ATV/r + TDF/FTC) (AI) • ritonavir-boosted darunavir + tenofovir/emtricitabine (DRV/r + TDF/FTC) (AI) • raltegravir + tenofovir/emtricitabine (RAL + TDF/FTC) (AI)

	Selection of a regimen should be individualized on the basis of virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance testing results, and comorbid conditions. 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.) NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order) • EFV + ABC/3TCa (BI) • RPV/TDF/FTCa (BI) • RPV + ABC/3TCa (BIII) PI-Based Regimens (in alphabetical order) • ATV/r + ABC/3TCa (BI) • DRV/r + ABC/3TCa (BIII) • FPV/r (once or twice daily) + ABC/3TCa or TDF/FTCa (BI) • LPV/r (once or twice daily) + ABC/3TCa or TDF/FTCa (BI) INI-Based Regimen • RAL + ABC/3TCa (BIII)
	Treatment-experienced patients Virologic and Immunologic Failure - Panel's Recommendations: Assessing and managing an antiretroviral (ARV)-experienced patient experiencing failure of antiretroviral therapy (ART) is complex. Expert advice is critical and should be sought. Evaluation of virologic failure should include an assessment of the severity of the patient's HIV disease, ART history, use of concomitant medications with consideration of adverse drug interactions with ARV agents, HIV RNA and CD4 T-cell count trends over time, and prior drug-resistance testing results. • Drug-resistance testing should be obtained while the patient is taking the failing ARV regimen or within 4 weeks of treatment discontinuation (AII). • The goal of treatment for ARV-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to reestablish virologic suppression (e.g., HIV RNA <48 copies/mL) (AI). • To design a new regimen, the patient's treatment history and past and current resistance test results should be used to identify at least two (preferably three) fully active agents to combine with an optimized background ARV regimen (AI). A fully active agent is one that is likely to have ARV activity on the basis of the patient's treatment history, drug-resistance testing, and/or a novel mechanism of action. • In general, adding a single, fully active ARV in a new regimen is not recommended because of the risk of rapid development of resistance (BII). • In patients with a high likelihood of clinical progression (e.g., CD4 count <100 cells/mm³) and limited drug options, adding a single drug may reduce the risk of imme-

	diate clinical progression, because even transient decreases in HIV RNA and/or transient increases in CD4 cell counts have been associated with clinical benefits (CI). • For some highly ART-experienced patients, maximal virologic suppression is not possible. In this case, ART should be continued (AI) with regimens designed to minimize toxicity, preserve CD4 cell counts, and avoid clinical progression. • Discontinuing or briefly interrupting therapy in a patient with viremia may lead to a rapid increase in HIV RNA and a decrease in CD4 cell count and increases the risk of clinical progression. Therefore, this strategy is not recommended (AI). • In the setting of virologic suppression, there is no consensus on how to define or treat immunologic failure. Changing ART - Management of Virologic Failure Once virologic failure is confirmed, generally the regimen should be changed as soon as possible to avoid progressive accumulation of resistance mutations. Ideally, a new ARV regimen should contain at least two, and preferably three, fully active drugs on the basis of drug treatment history, resistance testing, or new mechanistic class (AI). Some ARV drugs (e.g., NRTIs) may contribute partial ARV activity to a regimen, despite drug resistance, while others (e.g., T-20, NNRTIs, RAL) likely do not provide partial activity. Because of the potential for drug-class cross resistance that reduces drug activity, using a "new" drug that a patient has not yet taken may not mean that the drug is fully active. In addition, archived drug-resistance mutations may not be detected by standard drug-resistance tests, emphasizing the importance of considering treatment history and prior drug-resistance tests. Drug potency and viral susceptibility are more important than the number of drugs prescribed.
--	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Beschluss und tragende Gründe 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 – Rilpivirin (05.07.2012) [8,9]	Beschluss zu Rilpivirin: Zugelassenes Anwendungsgebiet: Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 21.12.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees	1984
2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT]	3432
3	#1 or #2	4046
4	"HIV 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2701
5	"human immunodeficiency virus type 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	468
6	"human immunodeficiency virus 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	151
7	#4 or #5 or #6	2762
8	#3 or #7 from 2007 to 2012	1643

Cochrane Reviews [47] | Other Reviews [51] | Clinical Trials [1429] | Methods Studies [3] | Technology Assessments [11] | Economic Evaluations [102] | Cochrane Groups [0]

→nach Dublettenkontrolle importiert: 39 von 47 Cochrane Reviews, 37 von 51 Other Reviews, 9 von 11 Technology Assessments

MEDLINE (PubMed) am 21.12.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	59698
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	48936
3	"HIV Infections"[Mesh]	211165
4	"Drug Therapy"[Mesh]	97251
5	((#1) OR #3) AND #4	28756
6	(#2) OR #5	55870
7	human immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]	17037
8	HIV-I[Title/Abstract]	476
9	(Immunodeficiency Virus Type 1[Title/Abstract]) AND Human[Title/Abstract]	17047
10	Human immunodeficiency virus 1[Title/Abstract]	2548
11	((#7) OR #8) OR #9 OR #10	19906
12	6 OR 11	73490
23	anti-retroviral*[Title/Abstract] and therap*[Title/Abstract]	160
25	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	32082
26	((drug [Title/Abstract]) AND ((therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract]))) OR treatment*[Title/Abstract]	2851891
27	((#23) OR #25) OR #26	2868648
28	(#12) AND #27	41082

29	(#28) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))	962
30	(((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])	102119
31	(#28) AND #30	381
32	(#29) OR #31	1024
33	(#32) AND "2007/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT]	521
	download: 20121221_SR_PM_521.txt	

→ nach Dublettenkontrolle importiert: **380** von 521 Treffer

Leitlinien in PubMed am 21.12.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	59698
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	48936
3	"HIV Infections"[Mesh]	211165
4	"Drug Therapy"[Mesh]	97251
5	((#1) OR #3) AND #4	28756
6	(#2) OR #5	55870
7	human immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]	17037
8	HIV-I[Title/Abstract]	476
9	(Immunodeficiency Virus Type 1[Title/Abstract]) AND Human[Title/Abstract]	17047
10	Human immunodeficiency virus 1[Title/Abstract]	2548
11	((#7) OR #8) OR #9) OR #10	19906
12	6 OR 11	73490
23	anti-retroviral*[Title/Abstract] and therap*[Title/Abstract]	160
25	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	32082
26	((drug [Title/Abstract]) AND ((therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract]))) OR treatment*[Title/Abstract]	2851891
27	((#23) OR #25) OR #26	2868648
28	(#12) AND #27	41082
29	#28 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	194
30	(#28) AND guideline*[Title]	374
31	(#29) OR #30	474
32	#31 AND "2007/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT]	159
	download 20121221_PM_LL_159.txt	

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 146 von 159 Treffer

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip Database sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit Suchbegriffen in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 688 Quellen, davon aus Erstrecherche 2011-B-028 = 63 Quellen.

Literatur:

1. **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.
2. **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.
3. **Correll T, Klibanov OM.** Integrase inhibitors: a new treatment option for patients with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (1): 90-101.
4. **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 (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (3):
5. **Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Oesterreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Stand: 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001k_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektionen_2012-10.pdf, Zugriff am 20.12.2012.
6. **Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OAR,).** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, Stand: 03/2012. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library/guidelines/ahrg-us/guidelines-for-the-use-of-antiretroviral-agents-in-hiv-1-infected-adults-and-adolescents.-centers-for-disease-control-and-prevention.-department-of-health-and-human-services.-ngc-007523>, Zugriff am 21.12.2012.
7. **European AIDS Clinical Society (EACS).** GuiParis (FR): European AIDS Clinical Society (EACS)deline, Vers. 6.1 2nd Edition. Paris (FR): European AIDS Clinical Society (EACS) 2012; <http://passthrough.fw-notify.net/download/975203/http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf>, Zugriff am 10.04.2013.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss des über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Rilpivirin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2012; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf, Zugriff am 22.04.2013.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss des über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Rilpivirin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2012; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf, Zugriff am 22.04.2013.
10. **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.
11. **Humphreys EH, Chang LW, Harris J.** Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (6):

12. **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 Review 2010; (12): CD004246.
13. **Pichenot M, Deuffic BS, Cuzin L, Yazdanpanah Y.** Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012; (3): 148-55.
14. **Shey M, Kongnyuy EJ, Shang J, Wiysonge CS.** A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2009; (3):
15. **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. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD004535.
16. **Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N.** Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (8): CD008651.
17. **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. Cochrane Database of Systematic 2010; (10):
18. **Talbot M.** HIV infection. Clin Evid (Online) 2008.
19. **Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, Eron JJ, Gunthard HF, Hammer SM, Reiss P, Richman DD, Rizzardini G, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. JAMA 2012; 308 (4): 387-402.
20. **Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, Cwynarski K, Edwards S, Fidler S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Gilleece Y, Horne R, Johnson M, Khoo S, Leen C, Marshall N, Nelson M, Orkin C, Paton N, Phillips A, Post F, Pozniak A, Sabin C, Trevelion R, Ustianowski A, Walsh J, Waters L, Wilkins E, Winston A, Youle M.** British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. HIV Med 2012; 13 Suppl 2 1-85.
21. **World Health Organization (WHO).** Antiretroviral therapy for HIV infections in adults and adolescents: recommendation for a public health approach. Stand 2010.