



Zusammenfassende Dokumentation

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/Tenofoviralfenamid

Vom 16. Juni 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	23
4. Verfahrensablauf	23
5. Beschluss	25
6. Anhang	38
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	38
B. Bewertungsverfahren	50
1. Bewertungsgrundlagen	50
2. Bewertungsentscheidung	50
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
2.2 Nutzenbewertung	50
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	50
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
2.2.4 Therapiekosten	50
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	51
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	52
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	56
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	57
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	57
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	57

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	59
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	59
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	128
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	136
5.4	Stellungnahme der Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	146
5.5	Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.	156
5.6	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	167
5.7	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH.....	174
D.	Anlagen.....	198
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	198
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	214

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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid ist der 1. Januar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2016 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 von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid 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 sowie des Addendums des

IQWiG getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya®) gemäß Fachinformation:

Genvoya wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

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 dagegensprechen.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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 und Jugendlichen ab 12 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Proteaseninhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir
- Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin
- Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin
- Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir
- Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)
- Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

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

zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV Infektion“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Cobicistat vom 18. September 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dolutegravir vom 7. August 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013.

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin und die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren stehen die unter 1. Genannten Wirkstoffe in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in der Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren 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. Da Tenofoviridisoproxil bei nicht-vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden soll, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist, wird bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese therapie-naive Patientengruppe eine Kombination mit Tenofoviridisoproxil nicht benannt. Damit wird die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Efavirenz in Kombination mit Lamivudin plus Abacavir festgesetzt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte 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 grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wie folgt bewertet:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

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

Begründung:

Ausmaß des Zusatznutzens

Die Bewertung des Zusatznutzens für a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs, da direkt vergleichende Studien nicht identifiziert werden konnten. In die Bewertung wurden 5 Studien (3 Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF [GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111] und 2 Studien zu EVF/FTC/TDF [GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104] jeweils gegenüber dem Brückenkomparator Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) eingeschlossen.

Bei den Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-292-102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) und 96 Wochen (Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) vor.

Bei den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EFV/FTC/TDF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-236-0104 und GS-US-236-0102) und 96 Wochen (Studie GS-US-236-0102) vor.

In die Nutzenbewertung gingen primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein, da die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten für diese chronische Indikation als sinnvoll erachtet wird. Der Anteil der dadurch im indirekten Vergleich nicht berücksichtigten Patienten ist jedoch mit ca. 10% relativ klein. Für den adjustierten indirekten Vergleich liegen somit 2 Studien auf der Seite von EVG/COBI/FTC/TAF und 1 Studie auf der Seite von EFV/FTC/TDF vor.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität war das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) 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“.

Zur Beurteilung der Morbidität der hier zu betrachtenden HIV-infizierten Patienten wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewer-

tung eingeschlossen. Ergänzend dazu werden für die Bewertung die Ergebnisse zu den ausreichend validen Surrogatparametern „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ herangezogen.

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-definierende 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-Definition² 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 validen 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.³

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-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Virologisches Ansprechen

Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus⁴. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für das virologische Ansprechen durch den verwendeten Snapshot-Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit Verwendung anderer Algorithmen (Varianten Missing = Failure und Missing = Excluded) be-

² 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).

³ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

⁴ Tabellarische Darstellung: siehe Beschluss

trachtet. Diese zeigen im adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. In den Studienunterlagen waren für alle eingeschlossenen Studien Ergebnisse der Analysen Missing = Failure und Missing = Excluded verfügbar. Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus als auch in den Sensitivitätsanalysen) zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF.

CD4-Zellzahlen

Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für die CD4-Zellzahl zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Es bleibt vor dem Hintergrund der Ergebnisse in den weiteren Endpunkten allerdings unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt.

In der 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/TAF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Lebensqualität

Keine der eingeschlossenen Studien erhob Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 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- und Nachteile bei weiteren Endpunkten (z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrische Ereignisse oder Hautausschläge) tatsächlich auf die Lebensqualität des Patienten auswirken.

Nebenwirkungen

Neben der Beurteilung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwere UE (Grad 3-4) sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden in der Nutzenbewertung Erkrankung des Nervensystems (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) und Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC) betrachtet.

SUE und Schwere UE (Grad 3-4)

Für den Endpunkt SUE ergibt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch) vor. Für Kaukasier ist ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen, für Nicht-Kaukasier hingegen nicht. Einer spezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens nach Ethnie wird jedoch nicht gefolgt.

Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien mit der Intervention eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Folglich ist auch ein indirekter Vergleich auf Basis des Gesamtstudienpools nicht sinnvoll berechenbar und interpretierbar. In adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine der Studien 292-0104 und 292-0111 berücksichtigt wurde, zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig.

Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig.

Psychiatrische Erkrankungen

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FCT/TAF.

Zusätzlich zeigt sich bei diesem Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patienten ≥ 40 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Für Patienten < 40 Jahre war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Einer altersspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens wird jedoch nicht gefolgt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Daten zu Nebenwirkungen lassen sich positive und negative Effekte feststellen. Während bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe der Kaukasier und in der Kategorie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)“ statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auftraten, zeigten sich in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen und Erkan-

kungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse aufgrund der Effektmifikationen Ethnie und Alter bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder Schaden. Insgesamt lässt sich aus den Angaben zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

FAZIT:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF 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/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Für nicht antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientenpopulation der nicht antiretroviral vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren wurde die einarmige und unkontrollierte Studie GS-US-292-0106 vorgelegt. Aufgrund des Studiendesigns (einarmiges Studiendesign, keine zweckmäßige Vergleichstherapie) und der damit einhergehenden geringen Aussagekraft lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Für diese Patientengruppe liegen keine relevanten Daten für den Vergleich von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin vor.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers die offene, randomisierte, kontrollierte Studie 292-0109 herangezogen. In die Studie wurden insgesamt 1443 Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Therapieregime bestehend aus Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) als „Backbone“ und einer 3. antiretroviralen

Substanz⁵ behandelt wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf den EVG/COBI/FTC/TAF-Arm (963 Patienten) und den Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie, 480 Patienten) randomisiert.

Da zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Auswertungszeitraum 96 Wochen noch nicht vorliegen, werden die 48 Wochen-Daten der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt.

Bei der in der Studie untersuchten Patientenpopulation ist davon auszugehen, dass für den überwiegenden Anteil der Patienten keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag, weder aufgrund von virologischem Versagen noch aufgrund von Nebenwirkungen der bestehenden Vortherapie, auch wenn bei einem geringen Anteil der Patienten möglicherweise eine Indikation für eine Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen bestanden haben könnte.

Somit sind die im Beschluss dargestellten Ergebnisse nur für eine Teilpopulation der hier zu betrachtenden Patientengruppe relevant. Für Patienten, für die aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten eine Therapieumstellung indiziert wäre, können aus der Studie keine Aussagen abgeleitet werden, da im Vergleichsarm eine Fortführung der bisherigen Therapie vorgeschrieben war. Eine Fortführung der bisherigen Therapie bei Patienten mit Umstellungsindikation entspricht nicht einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Bewertung des Zusatznutzens für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen ist auf Basis der Studie 292-0109 nicht möglich. Für diese Patienten liegen damit keine Daten vor.

Der G-BA nimmt keine separate Darstellung und Bewertung der Studienergebnisse für die Patientengruppen unterteilt entsprechend der Indikation für eine Therapieumstellung für die Beurteilung des Zusatznutzens vor. Der Zusatznutzen wird für die gesamte Patientenpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen Patienten bestimmt.

Insbesondere erscheint fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird, sodass eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar ist. Zudem lässt sich aus den Studienergebnissen der Studie 292-0109 weder ein Zusatznutzen noch ein größer oder geringerer Schaden für EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer Fortführung der bisherigen Therapie für die untersuchte Population ableiten.

Die Ergebnisse der Studie 292-0109 werden wie folgt bewertet:

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität waren die Unterschiede zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen bei einer insgesamt geringen Ereignisrate statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

⁵ Efavirenz (EFV), Elvitegravir geboostert mit Cobicistat (EVG/COBI) oder Atazanavir geboostert mit Cobicistat oder Ritonavir (ATV/co oder ATV/r)

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) 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“. Zur Beurteilung der Morbidität der hier zu betrachtenden HIV-infizierten Patienten wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Ergänzend dazu werden für die Bewertung die Ergebnisse zu den ausreichend validen Surrogatparametern „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ herangezogen. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wurde unter Patientengruppe a) beschrieben.

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

virologisches Ansprechen

Neben einer TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Analyse stellt die Auswertung des virologischen Ansprechens nach dem Snapshot-Algorithmus eine mögliche Option dar, um zu beurteilen, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze <50Kopien/ml befunden hat. Jedoch können die Ergebnisse des virologischen Ansprechens beeinflusst werden von der Art der verwendeten Auswertung.

Deshalb werden zusätzlich zu den Ergebnissen nach dem Snapshot-Algorithmus die im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen (Missing = Failure und Missing = Excluded) betrachtet.

Anlage 1 Für das virologische Ansprechen zeigen die Ergebnisse des Snapshot-Algorithmus einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (RR: 1,04 [1,02; 1,07]; $p = 0,002$). Aus den Sensitivitätsanalysen ergeben sich jedoch diskrepante Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz, sodass diese Analysen damit nicht den dargestellten statistisch signifikanten Effekt unterstützen können. Betrachtung der fehlenden Messwerte als Therapieversagen (Missing = Failure) bleibt das Ergebnis zwar statistisch signifikant zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (RR = 1,02 [1,00; 1,05]; $p = 0,013$), jedoch nähert sich die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers für EVG/COBI/FTC/TAF der des Vergleichsarmes an. Bei einem Ausschluss der Patienten mit fehlenden Messwerten (Missing = Excluded) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr signifikant (RR = 1,00 [0,99; 1,01]; $p = 0,837$)

Anlage 2 Sowohl die Ergebnisse nach dem Snapshot-Algorithmus als auch die Sensitivitätsanalysen (Missing = Failure und Missing = Excluded) können jedoch verzerrt sein, wenn sich die Anteile an Patienten mit (Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) und ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster und der Anteil der Therapie-Abbrecher zwischen den Studienarmen unterscheiden. Die Verzerrung kann dadurch entstehen, dass diese Patienten nicht als Ansprecher gewertet werden, obwohl sie zum letzten gemessenen Zeitpunkt auf die Therapie angesprochen haben. Da sich der Anteil an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster, deren letzter gemessener Wert < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gewesen ist und die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen ha-

ben, zwischen den Therapiearmen deutlich unterscheiden (7/959 [0,7 %] im Interventions-Arm, 20/477 [4,2 %] im Vergleichs-Arm), wurde zur Überprüfung der Robustheit des Effekts für den Endpunkt virologisches Ansprechen eine Ersetzungsstrategie⁶ angewendet, indem angenommen wurde, dass die Ansprechraten den jeweils in den Therapiearmen beobachteten Ansprech-raten entsprechen. Das Ergebnis der Ersetzungsstrategie zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen. Somit ist das Ergebnis zum virologischen Ansprechen mit dem Snapshot-Algorithmus nicht robust und Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich aus diesem Endpunkt nicht ableiten.

CD4-Zellzahl

Für die Veränderung der CD4-Zellzahl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Ergebnisse der visuellen Analog-Skala (VAS) des EQ-5D Fragebogens werden im Rahmen der Nutzenbewertung zur Beurteilung des Gesundheitszustandes in der Bewertungskategorie „Morbidity“ herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich somit für den Endpunkt Morbidity kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SF-36 – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Zur Beurteilung der Relevanz des signifikanten Unterschiedes, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g betrachtet. Da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt, wird der Effekt als nicht klinisch relevant bewertet.

Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

⁶ siehe IQWiG Dossierbewertung A15-61, S.77

Nebenwirkungen

Neben der Beurteilung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden in der Nutzenbewertung Erkrankung des Nervensystems (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) sowie Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC) betrachtet.

SUE und Schwere UE (Grad 3-4)

Für den Endpunkt SUE und schwere UE (Grad 3-4) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0.097$) durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch) vor. Bei kaukasischen Patienten traten schwere UE (Grad 3-4) unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in 8,1 % der eingeschlossenen Patienten auf und unter der Vergleichstherapie bei 12,7 %. Einer spezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens nach Ethnie wird jedoch nicht gefolgt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Da in die Studie 292-0109 möglicherweise Patienten mit einer Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen eingeschlossen wurden und nicht abgeschätzt werden kann, wie hoch dieser Anteil tatsächlich ist, lässt sich das Ergebnis zu diesem Endpunkt nicht abschließend interpretieren. Der Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen beträgt lediglich 1,6 %. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Unterschied auf Patienten zurückzuführen ist, die unter ihrer bisherigen Therapie bereits vor Studienbeginn unter Nebenwirkungen litten, die dann zum Therapieabbruch führten, weil bereits 4 Wochen nach Behandlungsbeginn weniger Patienten im Interventionsarm als im Vergleichsarm die Therapie abgebrochen haben (0,1 % vs. 1,0 %).

Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor ($p = 0,038$). Bei Männern traten die UEs „Erkrankungen des Nervensystems“ unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in 20,7 % der eingeschlossenen Patienten auf und unter der Fortführung der bisherigen Therapie bei 11,2 %. Für Frauen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Einer geschlechtsspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens wird jedoch nicht gefolgt.

Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich positive und negative Effekte feststellen. Während bei schweren unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 für die Subgruppe der Kaukasier (die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auftrat (kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation in diesem Endpunkt), trat in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Erkrankungen des Nervensystems) ein statistisch signifikanter Unterschied bei Männern zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Geschlecht bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder geringeren Nutzen. Insgesamt lässt sich aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein größerer oder geringerer Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber Fortführung der bisherigen Therapie ableiten.

FAZIT:

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So lässt sich aus den Ergebnissen der Studie 292-0109, die überwiegend Patienten ohne Umstellungsindikation einschloss und damit die regelhafte Versorgungspraxis nicht abbildet, kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer Fortführung der Therapie ableiten. Des Weiteren liegen keine Daten für EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu einem Therapiewechsel vor, für Patienten, bei denen eine Umstellung der Therapie indiziert gewesen wäre. Ein Zusatznutzen für die hier zu betrachtende Patientengruppe ist somit nicht belegt.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer individuellen antiretroviralen 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, liegen für antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren keine Daten für Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid vor.

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

Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet die GKV-Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation wird nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren unterschieden. Er begründet dies mit der geringen Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten.⁷

Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom RKI⁸ und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie aller Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART)¹⁰ sowie konstanten Neuinfektionen geht der pharmazeutische Unternehmer von mindestens 5300 Patienten aus, die 2016 mit einer ART beginnen. Als Obergrenze wird die Summe aus den geschätzten 3200 Patienten, die sich in 2016 neuinfiziert haben dürften und dem Pool der 12 000 diagnostizierten, aber noch nicht mit ART behandelten Patienten, gebildet. Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien wird davon ausgegangen, dass 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) aufweisen¹¹ ¹² und damit für eine Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF nicht infrage kommen. Weiterhin soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher wird ein Anteilswert von 0,45 % angenommen¹³, die ebenfalls für eine Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF nicht in Betracht zu ziehen sind. Unter der Annahme, dass 86,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert ist, kommen laut pU 4295 bis 12 317 therapienaive GKV-Patienten für die Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF infrage.

Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Der pU schätzt auf der Basis der Angaben des RKI⁸, dass 2016 67 850 Patienten mit ART behandelt werden. Zur Ermittlung einer Untergrenze geht er von einer jährlichen Umstellungsrate von 23 % und somit von 15 606 Patienten aus. Von diesen Patienten weisen laut pU 4,9 % eine Resistenz gegenüber Raltegravir, 3,4 % gegen Elvitegravir, 2,6 % gegen Dolutegravir sowie 12,9 % gegen NRTI auf.

Auch hier soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher wird ein Anteilswert von 0,45 % angenommen¹³, die aufgrund dieser schwerwiegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls von einer möglichen Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF auszuschließen sind.

⁷ Gilead. Genvoya 150mg/150mg/200mg/10mg Filmtabletten: Fachinformation Stand 11.2015

⁸ Robert K-I. Epidemiologisches Bulletin. 26. November 2012 / Nr. 47. 2012.

⁹ Robert K-I. Epidemiologisches Bulletin. 11. November 2013 / Nr. 45. 2013.

¹⁰ Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.

¹¹ Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer 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.

¹² Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One* 2014; 9(5): e95956.

¹³ 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]. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06..03.2013; Atlanta, USA.

Gemäß IQWiG Nutzenbewertung werden jeweils die Obergrenzen der Patientenzahlen der therapienaiven und der vorbehandelten Patienten herangezogen, da deren Herleitung plausibel ist.¹⁴

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Genvoya® (Wirkstoffkombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrenem Arzt erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Mai 2016).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen bzw. der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Dabei wird beispielhaft als kostengünstige Kombination Efavirenz, Abacavir, Lamivudin und als kostenintensive Therapie (Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil für Erwachsene bzw. für Jugendliche ab 12 Jahren Raltegravir, Abacavir, Lamivudin dargestellt. Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie¹⁵ werden die unterschiedlichen Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

¹⁴ IQWiG Nutzenbewertung Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

¹⁵ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11.12.2015) <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Anlage%201%20LL%20055-001%20Version%206%2011-12-2015%20endgultige%20Version%20rev-2.pdf>

Kosten der Arzneimittel:

Der Übersichtlichkeit halber werden die Kosten, die Behandlungsdauer und der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nach den vier Patientengruppen unterschieden, sondern zusammenfassend aufgelistet.

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

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/ Tenofoviralfenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART¹⁶)				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹⁶ Antiretrovirale Therapie (Auswahl, nicht abschließende Auflistung)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
mid				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rilpivirin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ^{17, 18}	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	150 150 200 10	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART16)			
Abacavir	300	60	730
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Dolutegravir	50	90	365

¹⁷ Jeweils größte Packung

¹⁸ Sofern verfügbar, Betrachtung fixer Dosiskombinationen

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ^{17, 18}	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	50 600 300	90	365
Efavirenz	600	90	365
Emtricitabin	200	30	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 245	90	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 25	90	365
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	600 200 245	90	365
Lamivudin ¹⁹	300	80	365
Maraviroc	300	60	730
Raltegravir	400	180 ²⁰	730
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	25 200 245	90	365
Rilpivirin	25	30	365
Tenofoviridisoproxil	245	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	3 440,06 €	3 245,10 € [1,77€ ²¹ ; 193,19 € ²²]

¹⁹ Hier wird die wirtschaftlichste Packungsgröße (80 Stück) zur Berechnung herangezogen

²⁰ Diese Packungsgröße ist nicht normiert

²¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

²² Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART16)		
Abacavir	485,54 €	425,77 € [1,77 ²¹ , 58,00 € ²²]
Abacavir/ Lamivudin	2 302,10 €	2 075,72 [1,77 ²¹ , 224,61 € ²²]
Dolutegravir	2134,88 €	2133,11 € [1,77 € ²¹]
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	3730,75 €	3728,98 € [1,77 ²¹]
Efavirenz	679,89 €	646,38 € [1,77 ²¹ , 31,74 € ²²]
Emtricitabin	302,41 €	278,26 € [1,77 ²¹ , 22,38 € ²²]
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	2 454,85 €	2 263,18 € [1,77 ²¹ , 189,90 € ²²]
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	2 454,85 €	2 316,16 € [1,77 ²¹ , 136,92 € ²²]
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3755,01 €	3488,52 € [1,77€ ²¹ ; 264,72 € ²²]
Lamivudin ¹⁹	531,86 €	505,37 € [1,77€ ²¹ ; 24,72 € ²²]
Maraviroc	1 073,00 €	1012,43 € [1,77 ²¹ ; 58,80 € ²²]
Raltegravir	2594,52 € ²⁰	2447,85 € [1,77 ²¹ ; 144,90 € ²²]
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3609,40 €	3404,77 € [1,77 ²¹ , 202,86 € ²²]
Rilpivirin	422,35 €	420,58 € [1,77 ²¹]
Tenofoviridisoproxil	1 564,02 €	1 442,91 € [1,77€ ²¹ ; 119,34 € ²²]

Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2016

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.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 28. Januar 2015 eingegangen am 29. Januar 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. März 2015 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. Dezember 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist der 1. Januar 2016.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Dezember 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2016 statt.

Mit Schreiben vom 9. Mai 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung auf Basis des Stellungnahmeverfahrens beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Mai 2016 übermittelt.

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 7. Juni 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Mai 2016 31. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegra- vir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 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 16. Juni 2016 (BAnz AT 06.07.2016 B3), wie folgt zu ändern:

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

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Beschluss vom: 16. Juni 2016
In Kraft getreten am: 16. Juni 2016
BAnz AT 15.07.2016 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 19. November 2015]:

Genvoya wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

¹ Fachinformation zu Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralafenamid (Genvoya®), Stand: Februar 2016

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied RR [95%-KI]; p-Wert
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Er- eignisanteil	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	1 (0,2)	432	1 (0,2)	POR: 0,99 [0,06; 15,90]; 0,996
292-0111	431	1 (0,2)	435	2 (0,5)	POR: 0,52 [0,05; 4,99]; 0,569
Gesamt					POR: 0,67 [0,12; 3,88]; 0,657
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	2 (0,6)	348	1 (0,3)	POR: 1,93 [0,20; 18,61]; 0,570
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					POR: 0,35 [0,02; 6,12]; 0,471
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					

² IQWiG Dossierbewertung A15-61, Version 1.0, Stand: 30.03.2016

292-0104	435	8 (1,8)	432	3 (0,7)	2,65 [0,71; 9,92] ^b ; k. A.																																																																										
292-0111	431	8 (1,9)	435	8 (1,8)	1,01 [0,38; 2,66] ^b ; k. A.																																																																										
Gesamt					1,47 [0,58; 3,70]; 0,415 ^c																																																																										
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>																																																																															
236-0102	352	1 (0,3)	348	8 (2,3)	0,12 [0,02; 0,98]; k. A.																																																																										
Adjustierter indirekter Vergleich ^d : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					11,88 [1,23; 114,99]; 0,033																																																																										
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)																																																																															
<u>Snapshot^e</u>																																																																															
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>																																																																															
292-0104	435	388 (89,2)	432	381 (88,2)	1,01 [0,96; 1,06]; 0,642																																																																										
292-0111	431	362 (84,0)	435	358 (82,3)	1,02 [0,96; 1,08]; 0,506																																																																										
Gesamt					1,01 [0,98; 1,05]; 0,437																																																																										
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>																																																																															
236-0102	352	287 (81,5)	348	293 (84,2)	0,97 [0,91; 1,04]; 0,350																																																																										
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					1,05 [0,97; 1,13]; 0,233																																																																										
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:25%;">Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)</th> <th colspan="3">EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF</th> <th colspan="3">EVG/COBI/FTC/TDF</th> <th>Gruppenunterschied</th> </tr> <tr> <td></td> <th>N^f</th> <th>Werte Stu- dien- be- ginn MW (SD)</th> <th>Änder- ung Stu- die- nende MW^g (SD)</th> <th>N^f</th> <th>Werte Stu- dienbe- ginn MW (SD)</th> <th>Änder- ung Studien- ende MW^g (SD)</th> <th>MD [95%-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i></td> </tr> <tr> <td>292-0104</td> <td>432</td> <td>437 (223,7)</td> <td>276 (202,7)</td> <td>431</td> <td>426 (212,3)</td> <td>266 (208,8)</td> <td>10,00 [-17,46; 37,46]; 0,475</td> </tr> <tr> <td>292-0111</td> <td>427</td> <td>414 (206,8)</td> <td>271 (187,0)</td> <td>432</td> <td>431 (226,8)</td> <td>250 (183,7)</td> <td>21,00 [-3,79; 45,79] 0,097</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>16,06 [-2,34; 34,46]; 0,087</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i></td> </tr> <tr> <td>236-0102</td> <td>352</td> <td>382</td> <td>247</td> <td>348</td> <td>391</td> <td>278</td> <td>-31,00 [-60,75; -1,25];</td> </tr> </tbody> </table>								Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF			EVG/COBI/FTC/TDF			Gruppenunterschied		N ^f	Werte Stu- dien- be- ginn MW (SD)	Änder- ung Stu- die- nende MW ^g (SD)	N ^f	Werte Stu- dienbe- ginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende MW ^g (SD)	MD [95%-KI]; p-Wert	Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)								<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>								292-0104	432	437 (223,7)	276 (202,7)	431	426 (212,3)	266 (208,8)	10,00 [-17,46; 37,46]; 0,475	292-0111	427	414 (206,8)	271 (187,0)	432	431 (226,8)	250 (183,7)	21,00 [-3,79; 45,79] 0,097	Gesamt							16,06 [-2,34; 34,46]; 0,087	<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>								236-0102	352	382	247	348	391	278	-31,00 [-60,75; -1,25];
Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF			EVG/COBI/FTC/TDF			Gruppenunterschied																																																																								
	N ^f	Werte Stu- dien- be- ginn MW (SD)	Änder- ung Stu- die- nende MW ^g (SD)	N ^f	Werte Stu- dienbe- ginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende MW ^g (SD)	MD [95%-KI]; p-Wert																																																																								
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)																																																																															
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>																																																																															
292-0104	432	437 (223,7)	276 (202,7)	431	426 (212,3)	266 (208,8)	10,00 [-17,46; 37,46]; 0,475																																																																								
292-0111	427	414 (206,8)	271 (187,0)	432	431 (226,8)	250 (183,7)	21,00 [-3,79; 45,79] 0,097																																																																								
Gesamt							16,06 [-2,34; 34,46]; 0,087																																																																								
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>																																																																															
236-0102	352	382	247	348	391	278	-31,00 [-60,75; -1,25];																																																																								

		(170,2)	(188,3)		(188,6)	(212,4)	0,041
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>							47,06 [12,08; 82,04]; 0,008
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben							
Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied		
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Er- eignisanteil	RR [95%-KI]; p-Wert		
Nebenwirkungen							
Gesamtrate UE							
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
292-0104	435	410 (94,3)	432	410 (94,9)	-		
292-0111	431	397 (92,1)	435	413 (94,9)	-		
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
236-0102	352	342 (97,2)	348	337 (96,8)	-		
SUE							
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
292-0104	435	54 (12,4)	432	47 (10,9)	1,14 [0,79; 1,65]; 0,482		
292-0111	431	43 (10,0)	435	40 (9,2)	1,08 [0,72; 1,63]; 0,696		
Gesamt					1,12 [0,85; 1,47]; 0,433		
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
236-0102	352	33 (9,4)	348	56 (16,1)	0,58 [0,39; 0,87]; 0,009		
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>							1,91 [1,18; 3,12]; 0,009
UE Schweregrad 3 und 4^b							
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							
292-0104	435	55 (12,6)	432	41 (9,5)	1,33 [0,91; 1,95]; 0,141		
292-0111	431	51 (11,8)	435	60 (13,8)	0,86 [0,61; 1,22]; 0,389		
Gesamt	Heterogenität:		Q = k.A.; df =k.A.; p = 0,095; I ² = 64,1%				
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>							

236-0102	352	51 (14,5)	348	61 (17,5)	0,83 [0,59; 1,16]; 0,274
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					- i
Abbruch wegen UE					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	5 (1,1)	432	11 (2,5)	0,45 [0,16; 1,29]; 0,137
292-0111	431	5 (1,2)	435	9 (2,1)	0,56 [0,19; 1,66]; 0,296
Gesamt					0,50 [0,24; 1,07]; 0,073
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	24 (6,8)	348	17 (4,9)	1,40 [0,76; 2,55]; 0,279
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					0,36 [0,14; 0,94]; 0,038
Erkrankung des Nervensystems (SOC)					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	111 (25,5)	432	108 (25,0)	1,02 [0,81; 1,28]; 0,861
292-0111	431	140 (32,5)	435	136 (31,3)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,701
Gesamt					1,03 [0,89; 1,20]; 0,684
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	159 (45,2)	348	112 (32,2)	1,40 [1,16; 1,70]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					0,73 [0,58; 0,94]; 0,013
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	103 (23,7)	432	116 (26,9)	0,88 [0,70; 1,11]; 0,283
292-0111	431	117 (27,1)	435	121 (27,8)	0,98 [0,79; 1,21]; 0,825
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,370
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	179 (50,9)	348	138 (39,7)	1,28 [1,09; 1,51]; 0,003
Adjustierter indirekter Vergleich ^a :					0,73 [0,58; 0,91];

<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>						0,006
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)						
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
292-0104	435	130 (29,9)	432	117 (27,1)	1,10 [0,89; 1,36]; 0,361	
292-0111	431	132 (30,6)	435	141 (32,4)	0,94 [0,78; 1,15]; 0,572	
Gesamt						1,02 [0,87; 1,18]; 0,839
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
236-0102	352	147 (41,8)	348	111 (31,9)	1,31 [1,08; 1,59]; 0,007	
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>						0,78 [0,61; 0,99]; 0,046
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
292-0104	435	225 (51,7)	432	235 (54,4)	0,95 [0,84; 1,08]; 0,430	
292-0111	431	238 (55,2)	435	238 (54,7)	1,01 [0,89; 1,14]; 0,881	
Gesamt						0,98 [0,90; 1,07]; 0,661
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
236-0102	352	188 (53,4)	348	211 (60,6)	0,88 [0,77; 1,00]; 0,054	
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>						1,11 [0,95; 1,30]; 0,176
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
292-0104	435	30 (6,9)	432	36 (8,3)	0,83 [0,52; 1,32]; 0,426	
292-0111	431	35 (8,1)	435	58 (13,3)	0,61 [0,41; 0,91]; 0,015	
Gesamt						0,69 [0,51; 0,94]; 0,018
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>						
236-0102	352	34 (9,7)	348	42 (12,1)	0,80 [0,52; 1,23]; 0,307	
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>						0,87 [0,51; 1,46]; 0,590
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)(SUE)						

<i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
292-0104	435	25 (5,7)	432	17 (3,9)	1,46 [0,80; 2,67]
292-0111	431	18 (4,2)	435	12 (2,8)	1,51 [0,74; 3,10]
Gesamt					1,48 [0,93; 2,35]; 0,094
<i>EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF</i>					
236-0102	352	10 (2,8)	348	26 (7,5)	0,38 [0,19; 0,78]
Adjustierter indirekter Vergleich ^d : <i>EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF</i>					3,90 [1,67; 9,12]; 0,002
<p>Verwendete Abkürzungen: AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; bzw.: beziehungsweise; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; POR: Peto-Odds-Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>a: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691].</p> <p>b: Berechnung durch IQWiG</p> <p>c: Berechnung durch IQWiG, Meta-Analyse</p> <p>d: Berechnung durch IQWiG, adjustierter Vergleich nach Bucher [Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691].</p> <p>e: berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 631 bis 714 (Studie 236-0102) und Tag 630 bis 713 (Studie 292-0104 und Studie 292-0111); liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff: 29.02.2016]].</p> <p>f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>g: LOCF-Auswertung</p> <p>h: Einteilung basiert auf der "Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities"</p> <p>i: Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs aufgrund von Heterogenität im Vergleich EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF nicht sinnvoll interpretierbar. Aus adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine der Studien 292-0104 und 292-0111 berücksichtigt wurde, ergeben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.</p>					

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Studie 292-0109³

Endpunktkategorie Endpunkt (48 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Er- eignisanteil	RR [95%-KI]; p-Wert ^a		
Mortalität							
Gesamt mortalität	959	4 (0,4)	477	0 (0)	4,48 [0,24; 83,06]; 0,175		
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	959	26 (2,7) ^b	477	18 (3,8) ^b	0,72 [0,40; 1,30] ^c ; 0,310		
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)							
Snapshot ^d	959	932 (97,2)		477	444 (93,1)		1,04 [1,02; 1,07]; 0,002
Ersetzungs- strategie ^e	959	(97,9)		477	(97,2)		1,01 [0,99; 1,03]; 0,413
	N^f	Werte Stu- dien- be- ginn MW (SD)	Ände- rung Stu- die- nende MW^g (SD)	N^f	Werte Stu- dien- be- ginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW^g (SD)	MD [95%-KI]; p-Wert
Veränderung der CD4-Zellzahl (An- zahl/μl)	958	701 (261,8)	34 (164,5)	476	689 (248,0)	23 (158,1)	11,0 ^h [-6,61; 28,61]; 0,221
EQ-5D VAS	876 ⁱ	87,9 (12,62)	-0,5 (5,88)	424 ⁱ	87,4 (13,81)	0,3 (15,15)	-0,80 [-2,46; 0,86]; 0,345
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF - 36							
- körperlicher Summenscore	907 ⁱ	55,1 (6,55)	-0,5 (5,88)	440 ⁱ	55,1 (6,61)	-0,5 (6,84)	0,00 [-0,74; 0,74]; > 0,999
- psychischer Summenscore	907 ⁱ	51,0	-0,2 (9,01)	440 ⁱ	51,2 (10,49)	-1,7 (9,26)	1,50 [0,45; 2,55]; 0,005
							Hedges`g 0,16 [0,05; 0,28]

³ Die Studie GS-US-292-0109 schloss überwiegend Patienten ein, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag (z.B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen)

Endpunktkategorie Endpunkt (48 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Er- eignisanteil	
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE	959	828 (86,3)	477	399 (83,6)	-
SUE	959	65 (6,8)	477	35 (7,3)	0,92 [0,62; 1,37]; 0,736
UE Schweregrad 3 und 4ⁱ	959	84 (8,8)	477	54 (11,3)	0,77 [0,56; 1,07]; 0,128
Abbruch wegen UE	959	9 (0,9)	477	12 (2,5)	0,37 [0,16; 0,88]; 0,019
Erkrankung des Nervensystems (SOC)	959	199 (20,8)	477	60 (12,6)	1,65 [1,26; 2,15]; <0,001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	959	161 (16,8)	477	94 (19,7)	0,85 [0,68; 1,07]; 0,182
Erkrankungen der Haut und des Un- terhautzellgewe- bes (SOC)	959	166 (17,3)	477	75 (15,7)	1,10 [0,86; 1,41]; 0,465
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts (SOC)	959	312 (32,5)	477	136 (28,5)	1,14 [0,96; 1,35]; 0,128
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege (SOC)	959	71 (7,4)	477	34 (7,1)	1,04 [0,70; 1,54]; 0,891
<p>Ergebnisse aus Studie 292-0109, RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz)</p> <p>Verwendete Abkürzungen: ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>a: Berechnung durch IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574])</p> <p>b: Vom pU wurden in Modul 4 A des Dossiers nur 16 Patienten im EVG/COBI/TFC/TAF-Arm mit (mindestens) einem AIDS-definierenden Ereignis und 9 Patienten im Arm der Fortführung der bisherigen Therapie angegeben.</p>					

c: Berechnung durch IQWiG, asymptotisch

d: berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 294 bis 377; liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff: 29.02.2016]].

e: IQWiG-Berechnung: für Patienten, die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben und dabei einen zuletzt beobachteten Wert HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml haben, wurde in beiden Therapiearmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit des jeweiligen Therapiearms – ohne Berücksichtigung dieser Patienten – erreichen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.]) angepasst; p-Wert asymptotisch.

f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

g: LOCF-Auswertung

h: Differenz adjustierter Mittelwerte (95 %-KI, p-Wert) aus einer ANOVA der ITT-Population; der adjustierte Mittelwert ist die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl von Baseline bis Woche 48 in jedem Studienarm mit der Kovariable Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF).

i: Anzahl der Patienten in der Safety Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

j: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

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

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene und
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 12300

- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 44500

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Genvoya® (Wirkstoffkombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrenem Arzt erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	13.160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART ⁴)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	10.107,38 €
Efavirenz, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	11.799,88 €
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	13.808,23 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	12.603,01 €
Dolutegravir /Abacavir/Lamivudin	15.123,09 €
Dolutegravir, Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	17.829,40 €

Jahrestherapiekosten:

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	13.160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART ⁴)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	10.107,38 €

Jahrestherapiekosten:

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	

⁴ Antiretrovirale Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	13.160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵	
Individuelle antiretrovirale Therapie	10.107,38 € - 21.496,35 €

Jahrestherapiekosten:

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	13.160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵	
Individuelle antiretrovirale Therapie	10.107,38 € - 17.413,34 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juni 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁵Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne einer kostengünstigen (Efavirenz, Abacavir, Lamivudin) und einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil für Erwachsene bzw. für Jugendliche ab 12 Jahren Raltegravir, Abacavir, Lamivudin).

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/Tenofoviralfenamid

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 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 16. Juni 2016 (BAnz AT 06.07.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

Genvoya wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder gegebenenfalls der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder gegebenenfalls der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder gegebenenfalls der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

¹ Fachinformation zu Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (Genvoya®), Stand: Februar 2016



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder gegebenenfalls der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	1 (0,2)	432	1 (0,2)	POR: 0,99 [0,06; 15,90]; 0,996
292-0111	431	1 (0,2)	435	2 (0,5)	POR: 0,52 [0,05; 4,99]; 0,569
Gesamt					POR: 0,67 [0,12; 3,88]; 0,657
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	2 (0,6)	348	1 (0,3)	POR: 1,93 [0,20; 18,61]; 0,570
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					POR: 0,35 [0,02; 6,12]; 0,471
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	8 (1,8)	432	3 (0,7)	2,65 [0,71; 9,92] ^b ; k. A.
292-0111	431	8 (1,9)	435	8 (1,8)	1,01 [0,38; 2,66] ^b ; k. A.
Gesamt					1,47 [0,58; 3,70]; 0,415 ^c
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	1 (0,3)	348	8 (2,3)	0,12 [0,02; 0,98]; k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich ^d : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					11,88 [1,23; 114,99]; 0,033
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)					
Snapshot ^e					

² IQWiG Dossierbewertung A15-61, Version 1.0, Stand: 30. März 2016



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF			EVG/COBI/FTC/TDF			Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil		N	Ergebnis/ Ereignisanteil		
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF							
292-0104	435	388 (89,2)		432	381 (88,2)		1,01 [0,96; 1,06]; 0,642
292-0111	431	362 (84,0)		435	358 (82,3)		1,02 [0,96; 1,08]; 0,506
Gesamt							1,01 [0,98; 1,05]; 0,437
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF							
236-0102	352	287 (81,5)		348	293 (84,2)		0,97 [0,91; 1,04]; 0,350
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF							1,05 [0,97; 1,13]; 0,233
Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF			EVG/COBI/FTC/TDF			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^g (SD)	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^g (SD)	
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/μl)							
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF							
292-0104	432	437 (223,7)	276 (202,7)	431	426 (212,3)	266 (208,8)	10,00 [-17,46; 37,46]; 0,475
292-0111	427	414 (206,8)	271 (187,0)	432	431 (226,8)	250 (183,7)	21,00 [-3,79; 45,79] 0,097
Gesamt							16,06 [-2,34; 34,46]; 0,087
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF							
236-0102	352	382 (170,2)	247 (188,3)	348	391 (188,6)	278 (212,4)	-31,00 [-60,75; -1,25]; 0,041
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF							47,06 [12,08; 82,04]; 0,008
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben							



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	410 (94,3)	432	410 (94,9)	-
292-0111	431	397 (92,1)	435	413 (94,9)	-
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	342 (97,2)	348	337 (96,8)	-
SUE					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	54 (12,4)	432	47 (10,9)	1,14 [0,79; 1,65]; 0,482
292-0111	431	43 (10,0)	435	40 (9,2)	1,08 [0,72; 1,63]; 0,696
Gesamt					1,12 [0,85; 1,47]; 0,433
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	33 (9,4)	348	56 (16,1)	0,58 [0,39; 0,87]; 0,009
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,91 [1,18; 3,12]; 0,009
UE Schweregrad 3 und 4^h					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	55 (12,6)	432	41 (9,5)	1,33 [0,91; 1,95]; 0,141
292-0111	431	51 (11,8)	435	60 (13,8)	0,86 [0,61; 1,22]; 0,389
Gesamt Heterogenität: Q = k. A.; df = k. A.; p = 0,095; I ² = 64,1 %					
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	51 (14,5)	348	61 (17,5)	0,83 [0,59; 1,16]; 0,274
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					- ⁱ
Abbruch wegen UE					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	5 (1,1)	432	11 (2,5)	0,45 [0,16; 1,29]; 0,137



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
292-0111	431	5 (1,2)	435	9 (2,1)	0,56 [0,19; 1,66]; 0,296
Gesamt					0,50 [0,24; 1,07]; 0,073
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	24 (6,8)	348	17 (4,9)	1,40 [0,76; 2,55]; 0,279
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					0,36 [0,14; 0,94]; 0,038
Erkrankung des Nervensystems (SOC)					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	111 (25,5)	432	108 (25,0)	1,02 [0,81; 1,28]; 0,861
292-0111	431	140 (32,5)	435	136 (31,3)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,701
Gesamt					1,03 [0,89; 1,20]; 0,684
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	159 (45,2)	348	112 (32,2)	1,40 [1,16; 1,70]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					0,73 [0,58; 0,94]; 0,013
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	103 (23,7)	432	116 (26,9)	0,88 [0,70; 1,11]; 0,283
292-0111	431	117 (27,1)	435	121 (27,8)	0,98 [0,79; 1,21]; 0,825
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,370



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	179 (50,9)	348	138 (39,7)	1,28 [1,09; 1,51]; 0,003
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					0,73 [0,58; 0,91]; 0,006
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	130 (29,9)	432	117 (27,1)	1,10 [0,89; 1,36]; 0,361
292-0111	431	132 (30,6)	435	141 (32,4)	0,94 [0,78; 1,15]; 0,572
Gesamt					1,02 [0,87; 1,18]; 0,839
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	147 (41,8)	348	111 (31,9)	1,31 [1,08; 1,59]; 0,007
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					0,78 [0,61; 0,99]; 0,046
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	225 (51,7)	432	235 (54,4)	0,95 [0,84; 1,08]; 0,430
292-0111	431	238 (55,2)	435	238 (54,7)	1,01 [0,89; 1,14]; 0,881
Gesamt					0,98 [0,90; 1,07]; 0,661
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	188 (53,4)	348	211 (60,6)	0,88 [0,77; 1,00]; 0,054
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,11 [0,95; 1,30]; 0,176



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie (96 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	30 (6,9)	432	36 (8,3)	0,83 [0,52; 1,32]; 0,426
292-0111	431	35 (8,1)	435	58 (13,3)	0,61 [0,41; 0,91]; 0,015
Gesamt					0,69 [0,51; 0,94]; 0,018
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	34 (9,7)	348	42 (12,1)	0,80 [0,52; 1,23]; 0,307
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					0,87 [0,51; 1,46]; 0,590
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (SUE)					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	25 (5,7)	432	17 (3,9)	1,46 [0,80; 2,67]
292-0111	431	18 (4,2)	435	12 (2,8)	1,51 [0,74; 3,10]
Gesamt					1,48 [0,93; 2,35]; 0,094
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	10 (2,8)	348	26 (7,5)	0,38 [0,19; 0,78]
Adjustierter indirekter Vergleich ^d : EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					3,90 [1,67; 9,12]; 0,002

Verwendete Abkürzungen:

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; bzw.: beziehungsweise; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; POR: Peto-Odds-Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

a: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691).

b: Berechnung durch IQWiG

c: Berechnung durch IQWiG, Meta-Analyse

d: Berechnung durch IQWiG, adjustierter Vergleich nach Bucher (Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691).

e: Berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 631 bis 714 (Studie 236-0102) und Tag 630 bis 713 (Studie 292-0104 und Studie 292-0111); liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant (Food and Drug Administration. Guidance for



industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. November 2015 [Zugriff: 29. Februar 2016]).

f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

g: LOCF-Auswertung

h: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“

i: Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs aufgrund von Heterogenität im Vergleich EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF nicht sinnvoll interpretierbar. Aus adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine der Studien 292-0104 und 292-0111 berücksichtigt wurde, ergeben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapie-naive) Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Studie 292-0109³

Endpunktkategorie Endpunkt (48 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		EVG/COBI/ FTC/TAF vs. EVG/COBI/ FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a		
Mortalität							
Gesamtmortalität	959	4 (0,4)	477	0 (0)	4,48 [0,24; 83,06]; 0,175		
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	959	26 (2,7) ^b	477	18 (3,8) ^b	0,72 [0,40; 1,30] ^c ; 0,310		
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)							
Snapshot ^d	959	932 (97,2)	477	444 (93,1)	1,04 [1,02; 1,07]; 0,002		
Ersetzungsstrategie ^e	959	(97,9)	477	(97,2)	1,01 [0,99; 1,03]; 0,413		
	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^g (SD)	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^g (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/ μ l)	958	701 (261,8)	34 (164,5)	476	689 (248,0)	23 (158,1)	11,0 ^h [-6,61; 28,61]; 0,221
EQ-5D VAS	876 ⁱ	87,9 (12,62)	-0,5 (5,88)	424 ⁱ	87,4 (13,81)	0,3 (15,15)	-0,80 [-2,46; 0,86]; 0,345
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF - 36							
- körperlicher Summenscore	907 ⁱ	55,1 (6,55)	-0,5 (5,88)	440 ⁱ	55,1 (6,61)	-0,5 (6,84)	0,00 [-0,74; 0,74]; > 0,999

³ Die Studie GS-US-292-0109 schloss überwiegend Patienten ein, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag (z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen)



	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^g (SD)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^g (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
- psychischer Summenscore	907 ⁱ	51,0	-0,2 (9,01)	440 ⁱ	51,2 (10,49)	-1,7 (9,26)	1,50 [0,45; 2,55]; 0,005
							Hedges'g 0,16 [0,05; 0,28]
Endpunktkategorie Endpunkt (48 Wochen)	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co+FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF		RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil		N	Ergebnis/ Ereignisanteil		
Nebenwirkungen							
Gesamtrate UE	959	828 (86,3)		477	399 (83,6)		-
SUE	959	65 (6,8)		477	35 (7,3)		0,92 [0,62; 1,37]; 0,736
UE Schweregrad 3 und 4 ⁱ	959	84 (8,8)		477	54 (11,3)		0,77 [0,56; 1,07]; 0,128
Abbruch wegen UE	959	9 (0,9)		477	12 (2,5)		0,37 [0,16; 0,88]; 0,019
Erkrankung des Nervensystems (SOC)	959	199 (20,8)		477	60 (12,6)		1,65 [1,26; 2,15]; < 0,001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	959	161 (16,8)		477	94 (19,7)		0,85 [0,68; 1,07]; 0,182
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	959	166 (17,3)		477	75 (15,7)		1,10 [0,86; 1,41]; 0,465
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	959	312 (32,5)		477	136 (28,5)		1,14 [0,96; 1,35]; 0,128
Erkrankungen der Nieren und Hamwege (SOC)	959	71 (7,4)		477	34 (7,1)		1,04 [0,70; 1,54]; 0,891

Ergebnisse aus Studie 292-0109, RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz)

Verwendete Abkürzungen:

ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

a: Berechnung durch IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574])

b: Vom pU wurden in Modul 4 A des Dossiers nur 16 Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm mit (mindestens) einem AIDS-definierenden Ereignis und neun Patienten im Arm der Fortführung der bisherigen Therapie angegeben.

c: Berechnung durch IQWiG, asymptotisch



- d: Berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 294 bis 377; liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant (Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. November 2015 [Zugriff: 29. Februar 2016]).
 - e: IQWiG-Berechnung: für Patienten, die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben und dabei einen zuletzt beobachteten Wert HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml haben, wurde in beiden Therapiearmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit des jeweiligen Therapiearms – ohne Berücksichtigung dieser Patienten – erreichen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.]) angepasst; p-Wert asymptotisch.
 - f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 - g: LOCF-Auswertung
 - h: Differenz adjustierter Mittelwerte (95 %-KI, p-Wert) aus einer ANOVA der ITT-Population; der adjustierte Mittelwert ist die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl von Baseline bis Woche 48 in jedem Studienarm mit der Kovariable Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF).
 - i: Anzahl der Patienten in der Safety Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.
 - j: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren
Es liegen keine Daten vor.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapie-naive) Erwachsene und
 - b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapie-naive) Jugendliche ab 12 Jahren
ca. 12 300
 - c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
 - d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren
ca. 44 500

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Genvoya® (Wirkstoffkombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrenem Arzt erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapie-naive) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	13 160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART ⁴)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	10 107,38 €
Efavirenz, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	11 799,88 €
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	13 808,23 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	12 603,01 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	15 123,09 €
Dolutegravir, Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin	17 829,40 €

⁴ Antiretrovirale Therapie



Jahrestherapiekosten:

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	13 160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART ⁴)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	10 107,38 €

Jahrestherapiekosten:

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	13 160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵	
Individuelle antiretrovirale Therapie	10 107,38 € – 21 496,35 €

Jahrestherapiekosten:

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	13 160,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵	
Individuelle antiretrovirale Therapie	10 107,38 € – 17 413,34 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

⁵ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne einer kostengünstigen (Efavirenz, Abacavir, Lamivudin) und einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil für Erwachsene bzw. für Jugendliche ab 12 Jahren Raltegravir, Abacavir, Lamivudin).

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Dezember 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde am 27. Mai 2016 dem G-BA übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin /Tenofoviralfenamid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
- **Handelsname:** Genvoya®
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-01-01-D-206)

- [Modul 1 \(558,5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1315/2016-01-01_Modul%201_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1315/2016-01-01_Modul%201_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
- [Modul 2 \(736,1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1318/2016-01-01_Modul2_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1318/2016-01-01_Modul2_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
- [Modul 3 \(2,4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1317/2016-01-01_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1317/2016-01-01_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
- [Modul 4 \(20,4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1318/2016-01-01_Modul4A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1318/2016-01-01_Modul4A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,1 MB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1320/2016-03-07_Informationen-zVT_Elvitegravir-Kombi.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Elvitegravir (EVG)/ Cobicistat (COBI)/ Emtricitabin (FTC)/ Tenofoviralfenamidfumarat (TAF) (Genvoya®)

Genvoya wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen

Mutationen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion für therapie-naive Patienten ist:

- Erwachsene: Efavirenz in Kombination mit zwei Nucleosid-/Nucleotidanaloga (Tenofovir-disoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
- Ab 12 Jahren: Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion für therapie-erfahrene Patienten ist:

- Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

Stand der Information: März 2015

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 (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1.6 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1319/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Elvitegravir-Kombi.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1319/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Elvitegravir-Kombi.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2016
- Mündliche Anhörung: 09.05.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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 Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2016** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>?subject=Stellungnahme%20-%20Elvitegravir%2FCobicistat%2FEmtricitabin%2FTenofoviralfenamid%20-%202016-01-01-D-206) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - 2016-01-01-D-206*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 09.05.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2016 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: Mitte Juni 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.05.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 26.04.2016

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	22.04.2016
MSD SHARP & DOHME	21.04.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2016
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	22.04.2016
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Prof. Behrens	22.04.2016
Janssen-Cilag GmbH	22.04.2016
ViiV Healthcare GmbH	22.04.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Gilead Sciences GmbH	Nowotsch, Hr. Kandlbinder, Hr. Dransfeld, Fr.
MSD SHARP & DOHME	Brüninghoff, Fr. Dr. Becker, Fr. Dr.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr.
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	Christensen, Hr. Dr.
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Prof. Behrens	Behrens, Hr. Prof. Dr.
Janssen-Cilag GmbH	Meyer-Bunsen, Hr. Dr. Sindern, Hr. Dr.
ViiV Healthcare GmbH	Walli, Hr. Dr. Jansen, Fr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Nowotsch, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kandlbinder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dransfeld, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD SHARP & DOHME						
Brüninghoff, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Becker, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Prof. Behrens						
Behrens, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Meyer-Bunsen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sindern, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
ViiV Healthcare GmbH						
Walli, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Jansen, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	22. April 2016
Stellungnahme zu	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF</u></p> <p>Um eine individuell optimale Therapie für Patienten lebenslang sicherzustellen, ist eine Bandbreite verschiedener Therapiealternativen notwendig, die insbesondere bei den nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) nicht gegeben ist: So erhalten insgesamt etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten einen NRTI – dem gegenüber stehen gerade aus dieser Substanzklasse derzeit nur wenige Substanzen zur Verfügung [1-3]. Dabei wird Tenofoviridisoproxil (TDF) in Kombination mit Emtricitabin (FTC) derzeit in allen relevanten Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlen [1-5] und insgesamt bei rund 70% aller antiretroviral behandelten Patienten eingesetzt; der im Grunde einzige wirklich klinisch relevante, weil therapielimitierende Nachteil der Kombination liegt im renalen und ossären Sicherheitsprofil von TDF [6-8].</p> <p>Tenofoviralfenamid (TAF) ist eine klinisch hochrelevante, auf TDF basierende Neuentwicklung mit einem speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserten Sicherheitsprofil. TAF ist ebenso wie TDF ein Prodrug der intrazellulär wirksamen Substanz Tenofovir (TFV), wird jedoch im Gegensatz zu TDF nicht im Plasma sondern erst nach der Aufnahme in die Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zielzellen in die eigentliche Wirksubstanz TFV umgewandelt. Aufgrund dessen sind systemische Plasma-Spiegel von freiem TFV unter TAF um nahezu 90% geringer als unter TDF, und die zielgerichtete Formulierung von TAF ermöglicht eine deutlich niedrigere Dosierung, geringere Substanzexposition und potentiell weniger systemische Nebenwirkungen. Vor allem</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wird auf die jeweilige Kommentierung zu den speziellen Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aber wird TAF im Gegensatz zu TFV nicht aktiv in die Tubuluszellen transportiert – renale Nebenwirkungen wie unter TDF sind unter TAF insofern kaum zu erwarten. Die speziell entwickelte Pharmakokinetik von TAF führt somit zu einem – bei mindestens gleich guter Wirksamkeit – renal und ossär wesentlich verbesserten (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil [9].</p> <p>Als erstes TAF-haltiges Produkt stellt die hier zu bewertende Fixkombination EVG/COBI/FTC/TAF die Weiterentwicklung des ansonsten wirkstoffgleichen, bereits nutzenbewerteten TDF-haltigen Analogons EVG/COBI/FTC/TDF dar. Eine adäquate Darstellung der beschriebenen patientenrelevanten TAF-assoziierten Vorteile von EVG/COBI/FTC/TAF hätte also auch nur über einen direkten Vergleich zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF erfolgen können, der im vorliegenden Verfahren jedoch aus formalen Gründen (zweckmäßige Vergleichstherapie [zVT] bei nicht-vorbehandelten Patienten und Studiendesign bei vorbehandelten Patienten) nicht durchgeführt wurde. Insofern kommen die Vorteile von TAF im Vergleich zu TDF in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zum Tragen; diese werden in dem in Kürze beginnenden Nutzenbewertungsverfahren zu FTC/TAF vollumfänglich dargestellt. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass EVG/COBI/FTC/TAF direkt in die bevorzugte Empfehlung der im Dezember 2015 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien aufgenommen wurde und das analoge TDF-haltige Regime EVG/COBI/FTC/TDF mit Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF umgehend in die alternative Empfehlung herabgestuft wurde [1].</p> <p>Im vorliegenden Verfahren war EVG/COBI/FTC/TAF bei nicht-vorbehandelten Patienten entsprechend der vom Gemeinsamen Bun-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>desausschuss (G-BA) festgelegten zVT mit EFV/FTC/TDF zu vergleichen – da keine direkte Vergleichsstudie vorlag, musste für den indirekten Vergleich erneut genau die Studie herangezogen werden, die bereits dem Nutzenbewertungsverfahren zu EVG/COBI/FTC/TDF zugrunde lag. Entsprechend zeigt sich im vorliegenden Verfahren ein im Grunde identisches Ergebnis mit identischen Fragestellungen: So war die Inzidenz AIDS-definierender Ereignisse unter der zVT EFV/FTC/TDF genau in dieser einen Studie ungewöhnlich niedrig und wirkt sich nun in einer statistischen Signifikanz zuungunsten des zu bewertenden Präparats erneut negativ aus; gleiches gilt für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), die erneut primär getrieben wurden durch die Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Im direkten Vergleich zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF zeigt sich bei diesen Endpunkten im Übrigen keinerlei Unterschied.</p>	
<p><u>Morbiditätsendpunkte im Bereich HIV</u></p> <p>Die klare Korrelation zwischen den Surrogat-Parametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [10, 11]; entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 ausnahmslos unter Verwendung der Surrogate durchgeführt. Klinische Endpunkt-Studien sind vor dem Hintergrund der heute verfügbaren antiretroviralen Therapien kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche</p>	<p>s. Kommentierung zu den speziellen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) selbst bestätigt die Validität der Surrogatparameter wie folgt [12]:</p> <p><i>„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, so dass auch die CD4-Zellzahl als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft werden kann.“</i></p> <p>Die Bedeutung von Viruslast und CD4-Zellzahl als Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet ist also grundsätzlich unbestritten, und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird ebenso wie das immunologische Ansprechen, operationalisiert als Veränderung der CD4-Zellzahl, in der Gesamtschau als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt.</p> <p>Entsprechend der vorliegenden Evidenz zur Validität der Surrogate empfiehlt die European Medicines Agency (EMA) zwar die Erhebung und Dokumentation von klinischen Outcomes wie AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) in klinischen Studien – dies unter explizitem Ausschluss des Abfalls der CD4-Zellzahl [13]:</p> <p><i>“The occurrence of HIV-related clinical events, including AIDS-defining conditions, should always be detailed in clinical study</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>reports. The CDC criteria of 1993, excluding CD4 T-cell count as an AIDS-defining event, should apply”</i></p> <p>der klar empfohlene Wirksamkeitsendpunkt in Studien ist jedoch die Viruslast [13]:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse 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; bestimmte Erkrankungen sind entsprechend auch nur bei chronischem Verlauf als AIDS-definierend anzusehen (Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen) [14]. Die eigentliche Zielsetzung des Klassifizierungssystems des CDC ist dabei primär die strukturierte Dokumentation nach Stadien der HIV-Infektion, sprich die epidemiologische Erfassung von AIDS-Erkrankungen.</p> <p>Anders als bei Nebenwirkungen lautet die Grund-Fragestellung bei AIDS-definierenden Ereignissen nicht, ob diese Ereignisse durch eine spezielle Substanzkombination <u>induziert</u> werden, sondern ob die betreffenden Ereignisse mit einer antiretroviralen Therapie zu <u>verhindern</u> sind – dies infolge der Suppression der Viruslast und konsekutiven Immun-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rekonstitution. Ziel einer antiretroviralen Therapie ist entsprechend nicht nur die Verhinderung, sondern auch die Behandlung AIDS-definierender Ereignisse, die Leitlinien-gemäß eine klare Indikation für eine antiretrovirale Therapie darstellen [1].</p> <p>Grundsätzlich zu unterscheiden ist zwischen AIDS-definierenden Ereignissen, die als Folge der Immunschwäche auftreten, und AIDS-definierenden Ereignissen, die innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer wirksamen antiretroviralen Therapie vorkommen.</p> <p>Bei früh nach Therapiebeginn auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen sind zwei Faktoren zu berücksichtigen:</p> <p>Zum einen können AIDS-definierende Ereignisse in Folge der Immunrekonstitution auftreten: Diese Ereignisse sind als Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) beschrieben [15], und treten mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 13% auf [16]. IRIS ist definiert als eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, das in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie und der Erholung des Immunsystems steht. Kriterien für ein IRIS sind ein Abfall der Viruslast von mindestens einer Log-Stufe und die fehlende Erklärbarkeit der Symptomatik (erwarteter Verlauf einer bestehenden Infektion, Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Nicht-Adhärenz). Zu unterscheiden sind dabei vorbestehende subklinische Infektionen (die unter antiretroviraler Therapie demaskiert werden) von bereits zu Beginn der Therapie klinisch evidenten Infektionen (die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern). Bewertungserschwerend kommt hinzu, dass es keine einheitliche Definition im Sinne eines „Cut-Offs“ bezüglich des Zeitraums gibt, innerhalb dessen ein Ereignis als Folge</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eines IRIS zu interpretieren ist, das zudem symptom-spezifisch unterschiedlich ist. In der Literatur finden sich hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Therapiebeginn und IRIS zumeist Angaben zwischen drei und sechs Monaten [17-20]. Zusammengefasst kann also die Ursache von bestimmten AIDS-definierenden Erkrankungen – dies insbesondere bei früh auftretenden oder sich unter Therapie verschlechternden Ereignissen – auch ein IRIS und damit die an sich erwünschte gute immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sein.</p> <p>Zum anderen hat die Einnahme einer antiretroviralen Medikation keinen unmittelbaren und direkten präventiven Effekt auf das AIDS-definierende Ereignis – ganz im Gegenteil kann der Präventions-Effekt einer antiretroviralen Therapie im Hinblick auf das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse zwangsläufig erst nach der mehr oder weniger deutlichen Suppression des Virus zum Tragen kommen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund gehören Viruslast und CD4-Zellzahl ebenso zu einer validen Bewertung AIDS-definierender Ereignisse wie die differenzierte Beurteilung der Einzeldiagnose und individuellen Patientenanamnese. Bei Einschluss und Bewertung AIDS-definierender Ereignisse als klinischem Endpunkt in klinischen Studien ist insbesondere auch relevant, ob das Auftreten des AIDS-definierenden Ereignisses zum Abbruch der Studie geführt hat, was dann der Fall wäre, wenn das AIDS-definierende Ereignis tatsächlich das klinische Korrelat eines Therapie-Versagens wäre; hat das AIDS-definierende Ereignis bei dem betreffenden Patienten also nicht zu einem Abbruch der Studie geführt, ist dieses AIDS-definierende Ereignis also auch nicht als klinisches Therapieversagen einzuordnen.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bewertung des Morbiditätsendpunkts im Bereich HIV wurde im Anhörungsverfahren zu EVG/COBI/FTC/TDF bereits ausführlich diskutiert und vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu EVG/COBI/FTC/TDF abschließend bewertet [21]: Dabei hat der G-BA sowohl Ereignisse, die kurz nach Therapiebeginn aufgetreten sind, als auch den Abfall der CD4-Zellzahl auf <200 CD4-Zellen/μL gemäß EMA-Definition [13] sowie die Kriterien der CDC [14] hinsichtlich der Erkrankungsdauer von Herpes- oder Kryptosporidien-Infektionen in der Bewertung berücksichtigt. Für die finale Bewertung hat der G-BA zudem die Höhe der Ereignisrate sowie das virologische und immunologische Ansprechen herangezogen, und den kombinierten Morbiditätsendpunkt abschließend in der <u>Zusammenschau</u> wie folgt bewertet [21]:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Das IQWiG selbst äußert sich in der Anhörung zu EVG/COBI/FTC/TDF zu AIDS-definierenden Ereignissen wie folgt [22]:</p> <p><i>„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 ha-</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>ben 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.“</i></p> <p>Hier stimmt das IQWiG also zu, dass AIDS-definierende Ereignisse im Einzelnen zu betrachten sind und moniert, dass die Daten mit dem Dossier nicht eingereicht wurden. Des Weiteren beschreibt das IQWiG die Möglichkeit eines IRIS, und benennt dabei einen Zeitraum von zwei Monaten.</p> <p>Dessen ungeachtet hat das IQWiG den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse im vorliegenden Verfahren erneut als primären und klar vorrangigen Morbiditätsendpunkt eingeschlossen, und trotz der mit dem Dossier vorgelegten detaillierten Beschreibung der Ereignisse aus der rein quantitativen Betrachtung einen geringeren Nutzen abgeleitet. Dabei hat das IQWiG nicht nur AIDS-definierende Ereignisse eingeschlossen, die gemäß EMA oder CDC eindeutig auszuschließen sind, sondern auch AIDS-definierende Ereignisse, die nachweislich vor Behandlungsbeginn und teilweise deutlich vor Studienbeginn aufgetreten sind.</p> <p>Auch die Restunsicherheit im Hinblick auf die Möglichkeit eines IRIS bleibt bei der Bewertung unberücksichtigt, während das IQWiG das Vor-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liegen einer Restunsicherheit im gleichen Verfahren an anderer Stelle im Übrigen vollkommen anders bemisst: So leitet das IQWiG aufgrund einer Restunsicherheit für den Endpunkt nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche trotz des statistisch signifikanten Vorteils für EVG/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten keinen Nutzen ab:</p> <p><i>„Aus oben beschrieben Gründen besteht jedoch eine Restunsicherheit, ob in die Studie auch Patienten mit Umstellungsindikation eingeschlossen wurden. Die Einwilligung dieser Patienten zur Teilnahme an der Studie 292-0109 könnte dann von der Hoffnung getrieben sein, auf ein neues Arzneimittel randomisiert zu werden, das mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist. Eine Randomisierung zum Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie) könnte dann dazu führen, dass die Patienten im Vergleichsarm mit bereits bestehenden und belastenden Nebenwirkungen ihre Therapie schneller und häufiger abbrechen. Höhere Abbruchraten im Vergleichsarm aufgrund von UE zu Studienbeginn können als Hinweis auf den Einschluss von Patienten mit Umstellungsindikation gedeutet werden. Die oben beschriebene Unsicherheit wird bei der Ergebnisinterpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE berücksichtigt [...]“</i></p> <p><i>„[...] Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass der statistisch signifikante Effekt im Abbruch wegen UE auf Patienten zurückzuführen ist, die unter ihrer bisherigen Therapie bereits vor Studienbeginn unter belastenden Nebenwirkungen gelitten haben. Das Ergebnis für den Endpunkt Abbruch aufgrund von UE wird daher insgesamt als nicht sicher interpretierbar eingeschätzt. Ein</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.“</i></p> <p>Während eine potentielle Restunsicherheit in diesem Fall also dazu führt, dass das IQWiG den Endpunkt als nicht sicher interpretierbar einschätzt, bleibt die Restunsicherheit im Hinblick auf das Vorliegen eines IRIS bei den frühen AIDS-definierenden Ereignissen unberücksichtigt.</p> <p>Ebenfalls nicht nachvollziehbar ist, warum das IQWiG in der finalen Bewertung des Morbiditätsendpunkts das virologische und immunologische Ansprechen nicht adäquat mitberücksichtigt – so stellt das IQWiG die validierten Surrogatparameter Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl zwar ergänzend dar und schließt sie nach eigener Angabe in die Bewertung ein, berücksichtigt sie jedoch in der Bewertung de facto nicht:</p> <p><i>„Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) vorliegen.“</i></p> <p>Sowohl in Anbetracht der extrem geringen Ereignisrate als auch der Tatsache, dass sich virologisch und immunologisch Vorteile für EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zVT zeigen, hätte eine Gesamtschau mit angemessener Berücksichtigung aller relevanten Morbiditätsendpunkte selbst bei Berücksichtigung aller unter Therapie aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignisse hier zu keinem Schaden führen dürfen.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vollkommen unabhängig davon, dass die finale und bindende Bewertung allein dem G-BA obliegt, hat eine negative Bewertung des IQWiG allein durch deren Veröffentlichung zwangsweise negative Auswirkungen.</p> <p>Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ist daher eine grundsätzliche Klarheit im Hinblick auf den bei dem Morbiditätsendpunkt anzulegenden Bewertungsmaßstab wünschenswert, um konsistente Rahmenbedingungen und eine nachvollziehbare Bewertungsgrundlage für das weitere Verfahren zu schaffen.</p>	

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)
NICHT-VORBEHANDELTE PATIENTEN		
<p>S. 6, Zeilen 29-32; S. 7, Zeilen 3-7; S. 10, Zeilen 15-18; S. 31, Zeilen 12-15; S. 35, Tabelle 12; S. 41, Zeilen 20-24;</p>	<p><u>Anmerkung</u> Das IQWiG schließt den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) als primären Morbiditätsendpunkt ein und leitet aus der quantitativen Betrachtung (16 Patienten vs. 1 Patient) der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) einen Anhaltspunkt auf geringeren Nutzen aus den Daten zu Woche 96 ab. Dabei schließt das IQWiG sowohl Ereignisse ein, die gemäß CDC (Herpes-Infektion <4 Wochen Erkrankungsdauer), respektive EMA (Abfall der CD4-Zellzahl <200 Zellen/μl) eindeutig auszuschließen sind, desgleichen AIDS-definierende Ereignisse, die nachweislich bereits vor Studienbeginn aufgetreten sind.</p> <p>Die validierten Surrogatparameter Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl stellt das IQWiG zwar ergänzend dar und schließt sie auch rein formal ein, berücksichtigt sie jedoch de facto nicht in der Bewertung:</p> <p><i>„Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C-</i></p>	<p><u>Morbidität</u> Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) 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“.</p> <p>Zur Beurteilung der Morbidität der hier zu betrachtenden HIV-infizierten Patienten wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ergänzend dazu werden für die Bewertung die Ergebnisse zu den ausreichend validen Surrogatparametern „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ herangezogen.</p> <p><u>AIDS-definierende Ereignisse</u> 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,</p>

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)
<p>S. 42, Zeilen 9-13</p> <p>S. 55, Zeilen 15-17;</p> <p>S. 56, Tabelle 17;</p> <p>S. 58, Tabelle 18;</p> <p>S. 59, Zeilen 3-5;</p> <p>S. 76,</p>	<p><i>Ereignisse) vorliegen.“</i></p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Wie bereits in den allgemeinen Aspekten beschrieben, gehören Viruslast und CD4-Zellzahl im Bereich HIV ebenso zu einer validen Bewertung des Morbiditätsendpunkts wie die differenzierte Beurteilung der AIDS-definierenden Ereignisse und die Höhe der Ereignisrate. Ebenfalls zu berücksichtigen ist, ob das AIDS-definierende Ereignis zu einem Abbruch der Therapie geführt hat, um zu beurteilen, ob das Auftreten des AIDS-definierenden Ereignisses mit einem klinischen Therapieversagen gleichzusetzen ist; wurde die Therapie nicht abgebrochen, kann das AIDS-definierende Ereignis auch nicht als Therapieversagen im Sinne des klinischen Endpunkts bewertet werden.</p> <p>Dessen ungeachtet hat das IQWiG den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse im vorliegenden Verfahren als vorrangigen Morbiditätsendpunkt eingeschlossen, und trotz der mit dem Dossier vorgelegten detaillierten Beschreibung der Ereignisse aus der rein quantitativen Betrachtung einen geringeren Nutzen abgeleitet. Da-</p>	<p>Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.</p> <p>Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende 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.</p> <p>Gemäß der CDC-Definition¹ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.</p> <p>Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen 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</p> <p>Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten,</p>

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.

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)
Tabelle 26	<p>bei hat das IQWiG nicht nur AIDS-definierende Ereignisse eingeschlossen, die gemäß EMA oder CDC eindeutig auszuschließen sind, sondern auch Ereignisse, die nachweislich vor Behandlungsbeginn und teilweise deutlich vor Studienbeginn aufgetreten sind; auch die Restunsicherheit im Hinblick auf die Möglichkeit eines IRIS bleibt hier unberücksichtigt – die Begründungen dieses Vorgehens sind nicht nachvollziehbar:</p> <p>So schreibt das IQWiG zum <u>Einschluss von Ereignissen</u> allgemein:</p> <p><i>„Die Identifikation von AIDS-definierenden Ereignissen wurde aus UE durchgeführt. Die Erfassung der vor dem Studienbeginn existierenden Ereignisse als UE erfolgte erst dann, wenn sie sich in ihrem Schweregrad oder Verlauf im Vergleich zu Studienbeginn verschlechtert haben. Es ist deswegen nicht adäquat, die vor Studienbeginn aufgetretenen Ereignisse nicht zu berücksichtigen.“</i></p> <p>Das IQWiG bezieht sich hier augenscheinlich auf Abschnitt 7.1 der Studienprotokolle [23, 24], in denen die generelle Vorgabe zur Er-</p>	<p>sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.</p> <p><i>Nicht antiretroviral vorbehandelte Erwachsene:</i></p> <p>Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.</p> <p>Virologisches Ansprechen</p> <p>Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.</p> <p>Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus³. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem</p>

³ Tabellarische Darstellung: siehe Beschluss

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)
	<p>fassung sicherheitsrelevanter Ereignisse beschrieben wird.</p> <p><i>„Any pre-existing condition that increases in severity, or changes in nature during or as a consequence of the study investigational medicinal product phase of a human clinical trial, will also be considered an AE.“</i></p> <p>Wie im Folgenden begründet, ist diese Operationalisierung des Erfassungszeitraums zur Bewertung der Sicherheit einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF und damit auch der Bewertung der Aids-definierenden Ereignisse jedoch nicht geeignet:</p> <p>Gemäß Protokoll ist bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE) grundsätzlich zu unterscheiden zwischen dem Zeitraum <u>vor</u> Studienbeginn und dem Zeitraum <u>nach</u> Studienbeginn; der Studienbeginn ist dabei der Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten, und nicht der Beginn der Studienmedikation.</p> <p>Während die im Rahmen einer Studie auftretenden UE alle zu erfassen sind, stellt eine <i>„pre-existing condition“</i> ein bereits <u>vor</u> Studienbeginn vorbestehendes Ereignis dar, das nur dann zu erfassen ist, wenn es sich nach Studienbeginn verschlechtert – dies wird an gleicher Stelle im Protokoll explizit erläutert [23, 24]:</p>	<p>prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für das virologische Ansprechen durch den verwendeten Snapshot-Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit Verwendung anderer Algorithmen (Varianten Missing = Failure und Missing = Excluded) betrachtet. Diese zeigen im adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. In den Studienunterlagen waren für alle eingeschlossenen Studien Ergebnisse der Analysen Missing = Failure und Missing = Excluded verfügbar. Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus als auch in den Sensitivitätsanalysen) zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF.</p> <p>CD4-Zellzahlen</p> <p>Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.</p>

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)
	<p><i>“Any medical condition or clinically significant laboratory abnormality with an onset date before the consent form is signed and not related to a protocol-associated procedure is not an AE. It is considered to be pre-existing [...].”</i></p> <p>Von den <u>vor</u> Studienbeginn vorbestehenden Ereignissen, die nur dann als UE zu erfassen sind, wenn sie sich verschlechtern, grundsätzlich zu unterscheiden sind UE, die <u>nach</u> Studienbeginn auftreten.</p> <p>Das Vorgehen im Hinblick auf UE, die <u>nach</u> Studienbeginn auftreten und alle zu erfassen sind, wird im Protokoll an gleicher Stelle ebenfalls explizit beschrieben [23, 24]:</p> <p><i>„All AEs that occur from the study screening visit onwards and throughout the duration of the study, including the follow-up off study medication period should be recorded as an AE.“</i></p> <p>Dieses Vorgehen stellt sicher, dass alle sicherheitsrelevanten Aspekte, die im Rahmen einer Studie auftreten, erfasst werden. Zur Bewertung der sicherheitsrelevanten Aspekte unter einer Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF sind jedoch ausschließlich die sogenannten „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) zu betrachten – hier ist eine Unterscheidung zwischen dem Zeitraum <u>vor</u> Beginn der</p>	<p>Für die CD4-Zellzahl zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Es bleibt vor dem Hintergrund der Ergebnisse in den weiteren Endpunkten allerdings unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt.</p> <p>In der 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/TAF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p>FAZIT:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen</p>

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)
	<p>Studienmedikation sowie der Zeitraum <u>nach</u> Beginn der Studienmedikation notwendig. Entsprechend wurde im Protokoll in Kapitel 8.5.2 (Studie G292-0104) wie folgt spezifiziert:</p> <p><i>“Adverse events meeting the following criteria are defined as treatment-emergent AEs.</i></p> <p><i>1) Events with onset dates on or after the start of treatment and up to 30 days after the permanent discontinuation of the study medication from each specified study phase, and</i></p> <p><i>2) The continuing adverse events diagnosed prior to the start of treatment and worsening in severity grade, or non-serious adverse events at baseline become serious, or adverse events resulting in treatment discontinuation after the start of treatment.”</i></p> <p>Während die während einer Studie auftretenden Ereignisse zwar grundsätzlich alle erfasst werden, fließen naturgemäß jedoch nur die UE als TEAE in die Bewertung ein, die unter Therapie aufgetreten sind, respektive sich unter Therapie verschlechtert haben, da nur bei diesen überhaupt die Möglichkeit besteht, dass sie mit der Therapie assoziiert sein können – vollkommen unabhängig von der klaren Protokoll-Definition wäre es auch vollkommen widersinnig, einer Substanz UE zuzuschreiben, die aufgetreten sind, bevor die</p>	<p>lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF ableiten lässt.</p> <p>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/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

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)
	<p>Substanz überhaupt eingenommen wurde.</p> <p>Die ausschließliche Berücksichtigung und Bewertung von unter Therapie aufgetretenen UE ist also nicht nur logisch und nachvollziehbar, sondern ein in allen klinischen Studien übliches Vorgehen – auch im vorliegenden Verfahren wurden in der Bewertung des IQWiG ausschließlich die UE berücksichtigt, die unter Therapie aufgetreten sind, respektive sich unter Therapie nachweislich verschlechtert haben und damit als „<i>treatment-emergent</i>“ zu definieren waren</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist umso unverständlicher, dass das IQWiG bei den AIDS-definierenden Ereignissen von seiner eigenen Vorgehensweise, die zudem standardisiert und Protokoll-definiert ist, abweicht – zumal die AIDS-definierenden Ereignisse in den entsprechenden Listings nicht nur mit ihrem Erkrankungszeitpunkt, definiert als Tag unter Studienmedikation, sondern vor allem auch mit der eindeutigen Kennzeichnung als TEAE („Yes“ oder „No“ bzw. leeres Feld anstelle von „No“), eindeutig beschrieben wurden: Es war also offenkundig, ob die Ereignisse vor oder nach Behandlungsbeginn aufgetreten sind, und durch die eindeutige Kennzeichnung als TEAE war ebenfalls ersichtlich, ob die vor Therapie aufgetretenen Ereignisse theoretisch zu berücksichtigen gewesen wären. Bei den Aids-definierenden Ereignissen ist hierbei zu berücksichtigen, dass</p>	

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)
	<p>die Medikation hier keinen direkten Effekt ausübt, sondern sich der präventive, respektive kurative Effekt im Hinblick auf das Aids-definierende Ereignis über die Suppression des Virus auswirkt – diese sind damit zwar grundsätzlich wie ein UE zu erfassen, jedoch anders zu bewerten.</p> <p>Besonders deutlich wird die Tatsache, dass das Vorgehen des IQWiG ungeeignet ist, im Hinblick auf die Studie G292-0109: In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor in verschiedene andere Gilead-Studien eingeschlossen waren – hier berücksichtigt das IQWiG AIDS-definierende Ereignisse aus den Ursprungsstudien, die nachweislich zum Teil mehrere Jahre vor Einschluss in die Studie G292-0109 aufgetreten sind und entsprechend dokumentiert wurden (Dossierbewertung A15-61: Tabelle 26, Fußnote c).</p> <p>Zu dem entgegen der EMA-Empfehlung vorgenommenen <u>Einschluss des Abfalls der CD4-Zellzahl <200 CD4-Zellen/mm³</u> schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Der Abfall der CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ml ist als auszuwertender Bestandteil des Endpunktes sinnvoll, da die CD4-Zellzahl in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4). Die Relevanz der Schwelle von 200 CD4-Zellen wird dabei</i></p>	

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)
	<p><i>auch durch Leitlinien gestützt [4,25]“</i></p> <p>Die grundsätzliche Akzeptanz des Surrogats CD4-Zellzahl ist hier jedoch nicht der ausschlaggebende Punkt, sondern die Tatsache, dass die EMA (die die CD4-Zellzahl ja selbst auch als validen Surrogatparameter einstuft) diesen Endpunkt explizit nicht als AIDS-definierendes Ereignis klassifiziert.</p> <p>Um der Restunsicherheit vor allem auch hinsichtlich der Möglichkeit eines IRIS Rechnung zu tragen, wurden AIDS-definierende Ereignisse, die binnen acht Wochen nach Therapiebeginn aufgetreten sind, als nicht sicher interpretierbar eingeschätzt und damit ausgeschlossen – dies wurde im Dossier ausführlich begründet und referenziert.</p> <p>Die Nicht-Akzeptanz des <u>Ausschlusses der Ereignisse mit Erkrankungszeitpunkt binnen acht Wochen nach Therapiebeginn</u> begründet das IQWiG wie folgt:</p> <p><i>„Das IRIS-Phänomen wird zwar in der Literatur beschrieben, dennoch finden sich keine klaren Kriterien zur Einstufung eines Ereignisses als IRIS. Es wird beispielsweise diskutiert, dass als Kriterium bei betroffenen Patienten ein Viruslastabfall von mindestens einer Logstufe gefordert wird; die aufgetretenen Symptome dürfen nicht durch einen erwarteten</i></p>	

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)
	<p><i>Verlauf einer bestehenden Infektion, durch Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Non-Adhärenz erklärbar sein [23]. Die IRIS-Ereignisse treten dabei nicht bei allen Patienten auf; bestimmte Patientengruppen, wie z. B. mit hoher Ausgangsviruslast und niedriger CD4-Zellzahl, haben ein erhöhtes Risiko ein IRIS-Ereignis zu haben (z. B. [23,40-42]). Der zeitliche Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und IRIS ist darüber hinaus symptomspezifisch unterschiedlich (z. B. [40,43]). Bei nachträglicher Einstufung eines Ereignisses als IRIS allein auf Basis des post-hoc definierten Beobachtungszeitraums von 8 Wochen nach Studienbeginn kann eine ergebnisgesteuerte Auswertung nicht ausgeschlossen werden.“</i></p> <p>Das Fehlen eines „Cut-Offs“ hinsichtlich des Zeitraums nach Therapiebeginn, innerhalb dessen ein Ereignis als Folge eines IRIS zu interpretieren ist, wurde im Dossier ebenso ausführlich beschrieben wie die Tatsache, dass dieser Cut-Off symptomspezifisch unterschiedlich ist. Beschrieben wurde jedoch ebenfalls, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und IRIS in der Literatur im Schnitt zwischen drei und sechs Monaten beschrieben wird, womit sich die Festlegung eines deutlich kürzeren und damit sehr konservativen Zeitraums von acht Wochen, innerhalb dessen ein AIDS-definierendes Ereignis als IRIS bewertbar sein könnte,</p>	

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)
	<p>valide begründen lässt.</p> <p>Im Hinblick auf die <u>Herpes-Infektionen</u>, die gemäß CDC nur dann AIDS-definierend sind, wenn sie chronisch und ulzerierend über vier Wochen andauern, konstatiert das IQWiG wie folgt:</p> <p><i>„Aus den Unterlagen geht hervor, dass in den Studien eine inhaltliche Bewertung der Ereignisse erfolgte. Dies zeigt sich z. B. darin, dass nicht alle aufgetretenen UE, die sich in der CDC-Klasse C wiederfinden, als solche klassifiziert wurden. Zum Beispiel wurden in der Studie 292-0109 insgesamt 21 Patienten mit mindestens einem Ereignis von Herpes Simplex berichtet, davon aber nur 16 Patienten in CDC-Klasse C eingestuft.“</i></p> <p>Herpes-Infektionen sind nur dann AIDS-definierende Ereignisse, wenn es sich um Herpes simplex-Infektionen handelt, die chronisch und ulzerierend sind und länger als vier Wochen andauern. Wenn aus den vom Prüfarzt berichteten Termen („Reported Terms“) direkt sichtbar wird, dass diese formalen Kriterien nicht erfüllt wurden – so beispielsweise mit der Angabe „nicht-ulzerierend“ – werden diese Ergebnisse naturgemäß von vornherein nicht als AIDS-definierendes Ereignis berücksichtigt. Zudem hat das IQWiG hier ausschließlich den „Preferred Term“ Herpes simplex gemäß MedDRA-Kodierung zum Vergleich herangezogen – in den Listings</p>	

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)
	<p>der AIDS-definierenden Ereignisse wurden Herpes simplex-Infektionen jedoch zum Teil als Herpes simplex berichtet („Reported Term“), und – inhaltlich ebenso korrekt – als „Preferred term“ entsprechend der Lokalisation (zum Beispiel als oraler Herpes) codiert. Insofern lässt sich aus der Diskrepanz der Zahlen nicht schließen, dass eine inhaltliche Bewertung des Ereignisses stattgefunden hat; zudem sind die Zahlen als solche bereits nicht relevant, da sie den Sachverhalt nicht ausreichend beschreiben.</p> <p>Die Begründung des Einschlusses einer nachweislich weniger als vier Wochen andauernden Herpes-Infektion bleibt jedoch ungeachtet der Einordnung in das Studien-Listing nach wie vor inakzeptabel, da das Zeit-Kriterium von der CDC selbst festgelegt wurde, und entsprechend zu beachten ist.</p> <p>Wie im Folgenden dargestellt, hätte eine Gesamtschau mit angemessener Berücksichtigung aller relevanten Morbiditätsendpunkte selbst bei Berücksichtigung aller inzidenten AIDS-definierenden Ereignisse zu keinem Schaden führen dürfen:</p> <p>Rein formal wurden AIDS-definierende Ereignisse in den Studien G292-0104 und G292-0111 zu Woche 96 bei jeweils acht Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF (insgesamt 1,8%) erfasst. Von diesen</p>	

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)																																										
	<p>Patienten hat lediglich ein einziger Patient die Therapie abgebrochen (G292-0104: Patienten-ID 0571-4300), alle anderen Patienten haben nicht nur die Therapie unverändert weitergeführt, sondern auch virologisch angesprochen: Entsprechend ist nur ein AIDS-definierendes Ereignis als tatsächliches Therapieversagen im Sinne des klinischen Endpunktes zu bewerten [25, 26].</p> <p>Damit liegt die Ereignisrate unter EVG/COBI/FTC/TAF in einem absolut üblichen Rahmen für klinische Studien, wie auch die Inzidenz AIDS-definierender Ereignisse zum gleichen Auswertungszeitpunkt in zwei Studien zum Vergleich von Dolutegravir und Efavirenz beispielhaft zeigt [27]:</p> <table border="1" data-bbox="280 1029 1153 1292"> <thead> <tr> <th>Endpunktkategorie</th> <th colspan="2">Dolutegravir</th> <th colspan="2">Efavirenz</th> <th>Dolutegravir vs. Efavirenz</th> </tr> <tr> <th>Endpunkt Studie</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignissen n (%)</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignissen n (%)</th> <th>RR [95 %-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="6">AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)</td> </tr> <tr> <td>SPRING-1</td> <td>51</td> <td>1 (2)</td> <td>50</td> <td>0 (0)</td> <td>2,94 [0,12; 70,56]; 0,522^c</td> </tr> <tr> <td>SINGLE</td> <td>414</td> <td>5 (1,2)^a</td> <td>419</td> <td>5 (1,2)^a</td> <td>1,01 [0,30; 3,47]; >0,999^c</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1,16 [0,37; 3,67]; 0,796^{a,b}</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle A 1: Inzidenz AIDS-definierender Ereignisse unter Dolutegravir und Efavirenz, jeweils in Kombination mit 2 NRTI (IQWiG-</p>	Endpunktkategorie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz	Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	Morbidität						AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)						SPRING-1	51	1 (2)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56]; 0,522 ^c	SINGLE	414	5 (1,2) ^a	419	5 (1,2) ^a	1,01 [0,30; 3,47]; >0,999 ^c	Gesamt					1,16 [0,37; 3,67]; 0,796 ^{a,b}	
Endpunktkategorie	Dolutegravir		Efavirenz		Dolutegravir vs. Efavirenz																																							
Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert																																							
Morbidität																																												
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)																																												
SPRING-1	51	1 (2)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56]; 0,522 ^c																																							
SINGLE	414	5 (1,2) ^a	419	5 (1,2) ^a	1,01 [0,30; 3,47]; >0,999 ^c																																							
Gesamt					1,16 [0,37; 3,67]; 0,796 ^{a,b}																																							

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)
	<p>Nutzenbewertung zu Dolutegravir)</p> <p>Dabei wird auch deutlich, dass die Inzidenz AIDS-definierender Ereignisse unter EFV/FTC/TDF in der für die Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF herangezogenen Phase III-Vergleichsstudie G236-0102 mit nur einem Ereignis bei 352 Patienten (0,3%) außergewöhnlich niedrig war.</p> <p>Von den insgesamt 16 in den EVG/COBI/FTC/TAF-Armen aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignissen traten allein fünf nachweislich <u>vor</u> Therapiebeginn auf, wurden entsprechend in den Listings eindeutig <u>nicht</u> als TEAE ausgewiesen und sind damit ebenso wie bei der Bewertung der UE nicht berücksichtigen. Der Ausschluss von Ereignissen, die vor Therapiebeginn aufgetreten sind, ist nicht nur inhaltlich folgerichtig, sondern auch Protokoll-definiert und konsistent zu der Bewertung der UE, bei denen ebenfalls nur unter Therapie aufgetretene UE bewertet werden („<i>treatment-emergent</i>“). Überhaupt für eine Bewertung heranzuziehen sind damit also maximal elf der 16 erfassten AIDS-definierenden Ereignisse.</p> <p>Ein Patient (G292-0111: Patienten-ID 2728-5004) wies eine Herpes-Infektion auf, die nachweislich nur zwanzig Tage andauerte</p>	

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)
	<p>(Tag 245-265). In der Liste der CDC werden Herpes simplex-Infektionen, die als AIDS-definierende Ereignisse zu bewerten sind, wie folgt beschrieben [14]: <i>Herpes simplex: chronic ulcers (>1 month's duration)</i>. Damit ist auch dieser Patient aus der Bewertung auszuschließen.</p> <p>Insgesamt weisen somit lediglich zehn der 866 eingeschlossenen Patienten (1,2%) AIDS-definierende Ereignisse CDC Klasse C auf.</p>	

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 border="1" data-bbox="280 544 1153 1090"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Vergleich Studie</th> <th colspan="2">EVG/C/F/TAF (zbAM)</th> <th colspan="2">EFV/F/TDF (zVT)</th> <th colspan="2">EVG/C/F/TDF (Brücken- komparator)</th> <th>Behandlungseffekt</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF</td> </tr> <tr> <td>G292-0104</td> <td>435</td> <td>7 (1,6)</td> <td></td> <td></td> <td>432</td> <td>2 (0,5)</td> <td>POR: 3,05 [0,82; 11,33], 0,0961 3,52 [0,73; 17,02], 0,1181 3,48 [0,73; 16,64], 0,1189</td> </tr> <tr> <td>G292-0111</td> <td>431</td> <td>3 (0,7)</td> <td></td> <td></td> <td>435</td> <td>7 (1,6)</td> <td>POR: 0,45 [0,13; 1,56], 0,2088 0,43 [0,11; 1,67], 0,2218 0,43 [0,11; 1,66], 0,2223</td> </tr> <tr> <td colspan="8">EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF</td> </tr> <tr> <td>G236-0102</td> <td></td> <td></td> <td>352</td> <td>1 (0,3)</td> <td>348</td> <td>6 (1,7)</td> <td>POR: 0,23 [0,05; 1,04], 0,0557 0,16 [0,02; 1,36], 0,0932 0,16 [0,02; 1,36], 0,0942</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 1029 1153 1090">C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofovidisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p data-bbox="280 1114 1153 1364">Tabelle A 2: Einzelergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) Vergleicht man diese mit den unter Therapie aufgetretenen Ereignissen in der Vergleichsstudie G236-0102 unter EFV/FTC/TDF, zeigt sich – bei heterogener Datenlage auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels ($p=0,04$; $I^2=77\%$) - kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.</p>	Vergleich Studie	EVG/C/F/TAF (zbAM)		EFV/F/TDF (zVT)		EVG/C/F/TDF (Brücken- komparator)		Behandlungseffekt	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF								G292-0104	435	7 (1,6)			432	2 (0,5)	POR: 3,05 [0,82; 11,33], 0,0961 3,52 [0,73; 17,02], 0,1181 3,48 [0,73; 16,64], 0,1189	G292-0111	431	3 (0,7)			435	7 (1,6)	POR: 0,45 [0,13; 1,56], 0,2088 0,43 [0,11; 1,67], 0,2218 0,43 [0,11; 1,66], 0,2223	EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF								G236-0102			352	1 (0,3)	348	6 (1,7)	POR: 0,23 [0,05; 1,04], 0,0557 0,16 [0,02; 1,36], 0,0932 0,16 [0,02; 1,36], 0,0942	
Vergleich Studie	EVG/C/F/TAF (zbAM)		EFV/F/TDF (zVT)		EVG/C/F/TDF (Brücken- komparator)		Behandlungseffekt																																																		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert																																																		
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF																																																									
G292-0104	435	7 (1,6)			432	2 (0,5)	POR: 3,05 [0,82; 11,33], 0,0961 3,52 [0,73; 17,02], 0,1181 3,48 [0,73; 16,64], 0,1189																																																		
G292-0111	431	3 (0,7)			435	7 (1,6)	POR: 0,45 [0,13; 1,56], 0,2088 0,43 [0,11; 1,67], 0,2218 0,43 [0,11; 1,66], 0,2223																																																		
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF																																																									
G236-0102			352	1 (0,3)	348	6 (1,7)	POR: 0,23 [0,05; 1,04], 0,0557 0,16 [0,02; 1,36], 0,0932 0,16 [0,02; 1,36], 0,0942																																																		

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 border="1" data-bbox="280 544 1151 880"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 544 443 655">Endpunkt</th> <th data-bbox="443 544 674 655">EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert</th> <th data-bbox="674 544 904 655">EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert</th> <th data-bbox="904 544 1151 655">EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 655 443 799">AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)</td> <td data-bbox="443 655 674 799">POR: 1,11 [0,45; 2,75], 0,8150 1,18 [0,15; 9,30], 0,8751 1,18 [0,15; 9,10], 0,8750</td> <td data-bbox="674 655 904 799">POR: 0,23 [0,05; 1,04], 0,0557 0,16 [0,02; 1,36], 0,0932 0,16 [0,02; 1,36], 0,0942</td> <td data-bbox="904 655 1151 799">POR: 4,76 [0,83; 27,15], 0,0790 7,27 [0,38; 140,33], 0,1892 7,15 [0,38; 135,14], 0,1896</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 799 1151 880">AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, C=Cobicistat, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EFV=Efavirenz, EMA=European Medicines Agency, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p data-bbox="280 906 1151 1002">Tabelle A 3: Adjustierter indirekter Vergleich für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)</p> <p data-bbox="280 1018 1151 1201">Zusammengefasst zeigt sich also bereits im Vergleich der unter Therapie aufgetretenen CDC-definierten AIDS-definierenden Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen – in Zusammenschau mit Viruslast und CD4-Zellzahl ist hier kein Schaden für EVG/COBI/FTC/TAF ableitbar.</p> <p data-bbox="280 1217 1151 1362">Eine Restunsicherheit bleibt zudem bei drei weiteren Patienten: So traten drei dieser zehn Ereignisse in Studie G292-0104 sehr früh nach Therapiebeginn auf (ösophageale Candidiasis [Tag 22], Kaposi-Sarkom [Tag 29], Burkitt's Lymphom [Tag 49].) Bei frühen Er-</p>		Endpunkt	EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)	POR: 1,11 [0,45; 2,75], 0,8150 1,18 [0,15; 9,30], 0,8751 1,18 [0,15; 9,10], 0,8750	POR: 0,23 [0,05; 1,04], 0,0557 0,16 [0,02; 1,36], 0,0932 0,16 [0,02; 1,36], 0,0942	POR: 4,76 [0,83; 27,15], 0,0790 7,27 [0,38; 140,33], 0,1892 7,15 [0,38; 135,14], 0,1896	
Endpunkt	EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)	POR: 1,11 [0,45; 2,75], 0,8150 1,18 [0,15; 9,30], 0,8751 1,18 [0,15; 9,10], 0,8750	POR: 0,23 [0,05; 1,04], 0,0557 0,16 [0,02; 1,36], 0,0932 0,16 [0,02; 1,36], 0,0942	POR: 4,76 [0,83; 27,15], 0,0790 7,27 [0,38; 140,33], 0,1892 7,15 [0,38; 135,14], 0,1896							

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)
	<p>eignissen ist zum einen die Möglichkeit eines IRIS in Betracht zu ziehen und zum anderen ist die Frage zu stellen, ob diese Ereignisse nach diesem kurzen Zeitraum unter antiretroviraler Therapie überhaupt vermeidbar gewesen wären – wie beschrieben, wird ein AIDS-definierendes Ereignis nicht durch die antiretrovirale Therapie induziert, sondern soll durch diese verhindert werden, was naturgemäß jedoch erst in Folge der viralen Suppression und der nachfolgenden Erholung des Immunsystems erfolgen kann.</p> <p>Vollkommen unabhängig von der Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung einzelner AIDS-definierender Ereignisse ist ebenfalls nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG in der finalen Bewertung des Morbiditätsendpunkts das im Vergleich zur zVT statistisch signifikant bessere virologische und immunologische Ansprechen nicht zumindest adäquat mitberücksichtigt – so stellt das IQWiG die validierten Surrogatparameter Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl zwar ergänzend dar und schließt sie auch rein formal ein, berücksichtigt sie jedoch de facto nicht in der Bewertung:</p> <p><i>„Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) vorliegen.“</i></p> <p>Zusammenfassend hätte eine Gesamtschau mit angemessener</p>	

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)
	<p>Berücksichtigung aller relevanten Morbiditätsendpunkte und der extrem geringen Ereignisrate hier zu keinem Schaden für EVG/COBI/FTC/TAF führen dürfen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbiditätsendpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“: Änderung der Bewertung „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“ in „kein Zusatznutzen“ 	
<p>S. 7, Zeilen 15-23; S. 9, Zeilen 4-6; S. 38, Tabelle 13; S. 43, Zeilen 11-24; S. 48,</p>	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG leitet für den Endpunkt SUE einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im adjustierten indirekten Vergleich zu EFV/FTC/TDF für Kaukasier ab.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>SUE traten bis Woche 96 bei insgesamt 97 (11,2%) der 866 Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF und 33 (9,4%) der 352 Patienten unter EFV/FTC/TDF auf. Von diesen Ereignissen wurden lediglich fünf Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TAF (0,6%) und demgegenüber sieben Ereignisse (2,0%) unter EFV/FTC/TDF von den Prüfarzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt – ein statistisch signifikanter Unterschied bei den SUE mit möglichem Kausalzusammenhang zwischen den Ar-</p>	<p>SUE</p> <p>Für den Endpunkt SUE ergibt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.</p> <p>Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch) vor. Für Kaukasier ist ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen, für Nicht-Kaukasier hingegen nicht. Einer spezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens nach Ethnie wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>In der Gesamtschau der Daten zu Nebenwirkungen lassen sich positive und negative Effekte feststellen. Während bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe der Kaukasier und in der Kategorie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)“ statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von</p>

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)
<p>Tabelle 15; S. 53, Zeilen 29-32; S. 55, Zeilen 15-17; S. 56, Tabelle 17; S. 58, Tabelle 18; S. 59, Zeilen 3-5</p>	<p>men im adjustierten indirekten Vergleich besteht nicht (POR [95%-KI]: 1,06 [0,15; 7,37], p=0,9533).</p> <p>Die Detail-Analyse der SUE zu Woche 96 zeigt deutlich, dass auch die diffuse Verteilung der Diagnosen einen tatsächlichen Zusammenhang mit der Prüfmedikation deutlich in Frage stellt: So setzen sich die SUE bei den 97 Patienten in den Studien G292-0104 und -0111 aus insgesamt über 90 verschiedenen Symptomen aus verschiedenen SOC zusammen, Die – mit Abstand – häufigste Diagnose war dabei mit insgesamt lediglich neun Patienten (1,0%) eine Appendizitis; es gab kein einziges weiteres Symptom, das zu Woche 96 bei mehr als vier der insgesamt 866 Patienten (entsprechend 0,5%) auftrat. Es zeigte sich also überhaupt keine Häufung einer bestimmten Symptomatik, was auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation hinweisen würde.</p> <p>Dabei unterscheiden sich sogar die beiden im Grunde identischen Zwillingsstudien G292-0104 und G292-0111 hinsichtlich der Art der aufgetretenen SUE weiterhin erheblich voneinander: So liegt die Überschneidung trotz der Vielzahl der jeweils aufgetretenen Symptome nach wie vor bei nur mehr 14 der insgesamt über 90 aufgetretenen Symptome; zudem waren diese vielfach eher unspezifisch (Kopfschmerzen, Atemnot, Staphylokokken-Infektion, Entzündung der oberen Rachenwege).</p>	<p>EVG/COBI/FTC/TAF auftraten, zeigten sich in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Alter bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder Schaden. Insgesamt lässt sich aus den Angaben zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>FAZIT:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine</p>

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)
	<p>Ob ein UE im klinischen Versorgungskontext relevant ist, hängt von der Art des UE, der Inzidenz und von der individuellen Patientensituation ab – keinesfalls allein von der Kategorisierung als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend. Hinzu kommt, dass ein UE nach § 3 Abs. 6 der GCP-Verordnung wie folgt definiert 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.“ Entsprechend wurden hier auch Ereignisse wie Lebensmittelvergiftung, versehentliche Überdosierung, Stichwunden und Alkoholvergiftungen erfasst.</p> <p>Zusammenfassend kann ein tatsächlicher Zusammenhang der SUE mit EVG/COBI/FTC/TAF hier mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden und das statistisch signifikante Ergebnis stellt hier vermutlich einen reinen Zufallsbefund dar. Berücksichtigt man die diffuse und zusammenhanglose Verteilung der Symptome, die sich noch nicht einmal in den quasi identischen Zwillingsstudien G292-0104 und G292-0111 gleichen, und zudem korrekterweise noch die Ereignisse, die vom jeweiligen Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden, verbleibt ein insignifikantes Ergebnis ohne klinische Relevanz.</p>	<p>statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF ableiten lässt.</p> <p>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/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

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)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt SUE: Änderung der Bewertung „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“ in „kein Zusatznutzen“ 	
<p>S. 8, Zeilen 23-27; S. 9, Zeilen 4-6; S. 40, Tabelle 13; S. 45, Zeilen 32-36; S. 55, Zeilen 15-17; S. 57,</p>	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG leitet sowohl für SUE als auch für SUE innerhalb der SOC der Infektionen und parasitäre Erkrankungen einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ab.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Mit der Ableitung eines Schadens sowohl für SUE als auch für SUE innerhalb der SOC der Infektionen und parasitäre Erkrankungen, die mit der Gesamtrate der SUE bereits vollumfänglich abgebildet werden, bewertet das IQWiG identische Ereignisse doppelt – begründet wird dieses Vorgehen nicht. Dabei bleibt in der Nutzenbewertung zudem fast vollständig unerwähnt, dass sich der konstatierte Schaden bei den Infektionen und parasitären Erkrankungen lediglich auf die SUE innerhalb der SOC und nicht auf die SOC bezieht.</p>	<p>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)</p> <p>Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.</p> <p>In der Gesamtschau der Daten zu Nebenwirkungen lassen sich positive und negative Effekte feststellen. Während bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe der Kaukasier und in der Kategorie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)“ statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auftraten, zeigten sich in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Alter bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden</p>

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)
Tabelle 17; S. 58, Tabelle 18; S. 59, Zeilen 4-6; S. 119, Zeilen 2-4; Zeilen, S. 151, Tabelle 39; S. 159, Tabelle 45	<p>In den Studien G292-0104 und G292-0111 wiesen insgesamt 97 Patienten (11,2%) unter EVG/COBI/FTC/TAF mindestens ein SUE auf, unter der zVT EFV/FTC/TDF in Studie G236-102 waren es 33 Patienten (9,4%).</p> <p>Diese Ereignisse verteilen sich naturgemäß auf unterschiedliche SOC, dessen ungeachtet ist auf den ersten Blick klar erkennbar, dass die SOC der Infektionen und parasitären Erkrankungen mit 5,0% unter EVG/COBI/FTC/TAF, respektive 2,8% unter der zVT EFV/FTC/TDF in beiden Armen die SOC mit den meisten schwerwiegenden Ereignissen darstellt; des Weiteren zeigt sich deutlich, dass die Ereignisse in allen anderen SOC in etwa gleich zwischen den Armen verteilt sind.</p> <p>Schließt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus der Betrachtung der SUE aus, zeigen sich mit 7,4% unter EVG/COBI/FTC/TAF und 7,7% unter der zVT EFV/FTC/TDF fast identische Ereignisraten in beiden Armen, entsprechend ist der Unterschied zwischen den beiden Armen nach Ausschluss der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,41 [0,75; 2,63], p=0,2882) – dies zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppe der Kaukasier (OR [95%-KI]: 1,54 [0,66; 3,58], p=0,3134). De facto wird der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Armen also ausschließ-</p>	<p>Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder Schaden. Insgesamt lässt sich aus den Angaben zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>FAZIT:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF ableiten lässt.</p>

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)
	<p>lich von dem statistisch signifikanten Unterschied bei den SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen getrieben. Da diese SOC mit der Bewertung der SUE insgesamt jedoch bereits vollumfänglich abgedeckt ist, werden durch die Ableitung eines höheren Schadens sowohl für die SUE als auch für die SUE innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen identische Ereignisse im Sinne einer Doppelzählung zweimal berücksichtigt.</p> <p>Bei der Betrachtung der SUE aus dieser SOC, die vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt werden, zeigt sich keinerlei Unterschied zur zVT: Unter EVG/COBI/FTC/TAF war dies insgesamt nur ein Ereignis (1/866 [0,1%]; G292-0104: Hautinfektion durch Staphylokokken), unter der zVT wurde kein Ereignis aus dieser SOC als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Auch die Therapieabbruchrate aufgrund UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist insignifikant: So hat unter EVG/COBI/FTC/TAF nur ein Ereignis aus dieser SOC zu einem Abbruch der Therapie geführt (1/866 [0,1%]; G292-0104: Pharyngitis), desgleichen unter der zVT (1/352 [0,3%]; G236-0102: Hepatitis C).</p> <p>Ergänzend ist an dieser Stelle festzuhalten, dass weder bei den Ereignissen Grad 3-4 aus der SOC Infektionen und parasitären Erkrankungen (signifikante Heterogenität auf Seiten des zu bewer-</p>	<p>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/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

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)																
	<p>tenden Arzneimittels: $p=0,09$; $I^2=66\%$) noch in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen allgemein ein statistisch signifikanter Unterschied im indirekten Vergleich besteht:</p> <table border="1" data-bbox="280 710 1153 1093"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert</th> <th>EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert</th> <th>EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</td> <td>1,06 [0,86; 1,30], 0,5722 1,02 [0,96; 1,08], 0,5801</td> <td>0,88 [0,64; 1,21], 0,4302 0,96 [0,87; 1,06], 0,4302</td> <td>1,21 [0,83; 1,76], 0,3325 1,06 [0,94; 1,19], 0,3363</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><i>Zum Vergleich</i></td> </tr> <tr> <td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Grad 3-4)</td> <td>2,08 [0,77; 5,61], 0,1470 2,03 [0,77; 5,34], 0,1503</td> <td>0,73 [0,34; 1,57], 0,4240 0,74 [0,36; 1,54], 0,4243</td> <td>2,84 [0,81; 9,93], 0,1017 2,74 [0,81; 9,22], 0,1033</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofovidisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</small></p> <p>Tabelle A 4: Adjustierter indirekter Vergleich für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) insgesamt und Grad 3-4 aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)</p> <p>Die beschriebenen Ergebnisse werden in den folgenden Tabellen noch einmal zusammengefasst – diese Übersicht zeigt noch einmal deutlich die Doppelzählung und Doppelbewertung von identischen</p>	Endpunkt	EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1,06 [0,86; 1,30], 0,5722 1,02 [0,96; 1,08], 0,5801	0,88 [0,64; 1,21], 0,4302 0,96 [0,87; 1,06], 0,4302	1,21 [0,83; 1,76], 0,3325 1,06 [0,94; 1,19], 0,3363	<i>Zum Vergleich</i>				Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Grad 3-4)	2,08 [0,77; 5,61], 0,1470 2,03 [0,77; 5,34], 0,1503	0,73 [0,34; 1,57], 0,4240 0,74 [0,36; 1,54], 0,4243	2,84 [0,81; 9,93], 0,1017 2,74 [0,81; 9,22], 0,1033	
Endpunkt	EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert															
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1,06 [0,86; 1,30], 0,5722 1,02 [0,96; 1,08], 0,5801	0,88 [0,64; 1,21], 0,4302 0,96 [0,87; 1,06], 0,4302	1,21 [0,83; 1,76], 0,3325 1,06 [0,94; 1,19], 0,3363															
<i>Zum Vergleich</i>																		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (Grad 3-4)	2,08 [0,77; 5,61], 0,1470 2,03 [0,77; 5,34], 0,1503	0,73 [0,34; 1,57], 0,4240 0,74 [0,36; 1,54], 0,4243	2,84 [0,81; 9,93], 0,1017 2,74 [0,81; 9,22], 0,1033															

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)																																																																		
	<p>Ereignissen in der Gesamtpopulation und in der Subgruppe der Kaukasier:</p> <p>Nicht-vorbehandelte Patienten: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <table border="1" data-bbox="282 662 1144 1152"> <thead> <tr> <th></th> <th>#292-0104 n=435</th> <th>#292-0111 n=431</th> <th>#292-0104/0111 n=866</th> <th>#236-0102 n=352</th> <th>p-Wert (basierend auf OR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SUE</td> <td>54 (12,4%)</td> <td>43 (10,0%)</td> <td>97 (11,2%)</td> <td>33 (9,4%)</td> <td>0,0086</td> </tr> <tr> <td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen^a</td> <td>25 (5,7%)</td> <td>18 (4,2%)</td> <td>43 (5,0%)</td> <td>10 (2,8%)</td> <td>0,0016</td> </tr> <tr> <td> Appendizitis^b</td> <td>8 (1,8%)</td> <td>1 (0,2%)</td> <td>9 (1,0%)</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>0,1620^c</td> </tr> <tr> <td> Virale Meningitis^b</td> <td>3 (0,7%)</td> <td>1 (0,2%)</td> <td>4 (0,5%)</td> <td>0</td> <td>0,0728^c</td> </tr> <tr> <td> Staphylokokken-Infektion^b</td> <td>2 (0,5%)</td> <td>1 (0,2%)</td> <td>3 (0,4%)</td> <td>0</td> <td>n.b.</td> </tr> <tr> <td>Psychiatrische Erkrankungen^a</td> <td>6 (1,4%)</td> <td>8 (1,9%)</td> <td>14 (1,6%)</td> <td>5 (1,4%)</td> <td>0,3543</td> </tr> <tr> <td>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen^a</td> <td>7 (1,6%)</td> <td>4 (0,9%)</td> <td>11 (1,2%)</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>0,3134</td> </tr> <tr> <td>SUE exkl. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td>34 (7,8%)</td> <td>30 (7,0%)</td> <td>64 (7,4%)</td> <td>27 (7,7%)</td> <td>0,2882</td> </tr> <tr> <td>SUE vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend assoziiert</td> <td>5 (1,1%)</td> <td>0</td> <td>5 (0,6%)</td> <td>7 (2,0%)</td> <td>0,9533</td> </tr> <tr> <td>Therapieabbruch aufgrund UE</td> <td>5 (1,1%)</td> <td>5 (1,2%)</td> <td>10 (1,2%)</td> <td>24 (6,8%)</td> <td>0,0380</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a häufigste SOC unter EVG/COBI/FTC/TAF (Basis: beide Studien) ^b häufigster PT unter EVG/COBI/FTC/TAF (Basis: beide Studien) ^c basierend auf dem POR</p> <p>Tabelle A 5: Übersicht über adjustierte indirekte Vergleiche zu SUE aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)</p>		#292-0104 n=435	#292-0111 n=431	#292-0104/0111 n=866	#236-0102 n=352	p-Wert (basierend auf OR)	SUE	54 (12,4%)	43 (10,0%)	97 (11,2%)	33 (9,4%)	0,0086	Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	25 (5,7%)	18 (4,2%)	43 (5,0%)	10 (2,8%)	0,0016	Appendizitis ^b	8 (1,8%)	1 (0,2%)	9 (1,0%)	1 (0,3%)	0,1620 ^c	Virale Meningitis ^b	3 (0,7%)	1 (0,2%)	4 (0,5%)	0	0,0728 ^c	Staphylokokken-Infektion ^b	2 (0,5%)	1 (0,2%)	3 (0,4%)	0	n.b.	Psychiatrische Erkrankungen ^a	6 (1,4%)	8 (1,9%)	14 (1,6%)	5 (1,4%)	0,3543	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ^a	7 (1,6%)	4 (0,9%)	11 (1,2%)	1 (0,3%)	0,3134	SUE exkl. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (7,8%)	30 (7,0%)	64 (7,4%)	27 (7,7%)	0,2882	SUE vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend assoziiert	5 (1,1%)	0	5 (0,6%)	7 (2,0%)	0,9533	Therapieabbruch aufgrund UE	5 (1,1%)	5 (1,2%)	10 (1,2%)	24 (6,8%)	0,0380	
	#292-0104 n=435	#292-0111 n=431	#292-0104/0111 n=866	#236-0102 n=352	p-Wert (basierend auf OR)																																																															
SUE	54 (12,4%)	43 (10,0%)	97 (11,2%)	33 (9,4%)	0,0086																																																															
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	25 (5,7%)	18 (4,2%)	43 (5,0%)	10 (2,8%)	0,0016																																																															
Appendizitis ^b	8 (1,8%)	1 (0,2%)	9 (1,0%)	1 (0,3%)	0,1620 ^c																																																															
Virale Meningitis ^b	3 (0,7%)	1 (0,2%)	4 (0,5%)	0	0,0728 ^c																																																															
Staphylokokken-Infektion ^b	2 (0,5%)	1 (0,2%)	3 (0,4%)	0	n.b.																																																															
Psychiatrische Erkrankungen ^a	6 (1,4%)	8 (1,9%)	14 (1,6%)	5 (1,4%)	0,3543																																																															
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ^a	7 (1,6%)	4 (0,9%)	11 (1,2%)	1 (0,3%)	0,3134																																																															
SUE exkl. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (7,8%)	30 (7,0%)	64 (7,4%)	27 (7,7%)	0,2882																																																															
SUE vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend assoziiert	5 (1,1%)	0	5 (0,6%)	7 (2,0%)	0,9533																																																															
Therapieabbruch aufgrund UE	5 (1,1%)	5 (1,2%)	10 (1,2%)	24 (6,8%)	0,0380																																																															

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)																																																						
<p>Nicht-vorbehandelte Patienten: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Kaukasier</p> <table border="1" data-bbox="282 587 1146 963"> <thead> <tr> <th></th> <th>#292-0104 n=250</th> <th>#292-0111 n=235</th> <th>#292-0104/0111 n=485</th> <th>#236-0102 n=227</th> <th>p-Wert (basierend auf OR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SUE</td> <td>33 (13,2%)</td> <td>25 (10,6%)</td> <td>58 (12,0%)</td> <td>16 (7,0%)</td> <td>0,0078</td> </tr> <tr> <td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen^a</td> <td>14 (5,6%)</td> <td>12 (5,1%)</td> <td>26 (5,4%)</td> <td>3 (1,3%)</td> <td>0,0010</td> </tr> <tr> <td> Appendizitis^b</td> <td>5 (2,0%)</td> <td>1 (0,4%)</td> <td>6 (1,2%)</td> <td>0</td> <td>0,0779^c</td> </tr> <tr> <td> Virale Meningitis^b</td> <td>1 (0,4%)</td> <td>1 (0,4%)</td> <td>2 (0,4%)</td> <td>0</td> <td>n.b.</td> </tr> <tr> <td> Staphylokokken-Infektion^b</td> <td>1 (0,4%)</td> <td>0</td> <td>1 (0,2%)</td> <td>0</td> <td>n.b.</td> </tr> <tr> <td>Psychiatrische Erkrankungen^a</td> <td>5 (2,0%)</td> <td>6 (2,6%)</td> <td>11 (2,3%)</td> <td>3 (1,3%)</td> <td>0,1465</td> </tr> <tr> <td>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen^a</td> <td>6 (2,4%)</td> <td>2 (0,9%)</td> <td>8 (1,6%)</td> <td>0</td> <td>0,2249</td> </tr> <tr> <td>SUE excl. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td>22 (8,8%)</td> <td>16 (6,8%)</td> <td>38 (7,8%)</td> <td>15 (6,6%)</td> <td>0,3134</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a häufigste SOC unter EVG/COBI/FTC/TAF (Basis: Studien #292-0104 und #292-0111) ^b häufigster PT unter EVG/COBI/FTC/TAF (Basis: Studien #292-0104 und #292-0111) ^c basierend auf dem POR</p> <p>Tabelle A 6: Übersicht über adjustierte indirekte Vergleiche zu SUE bei kaukasischen Patienten aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)</p> <p>Unabhängig von der Doppelzählung der Ereignisse ist auch die Form der Darstellung in der Nutzenbewertung nicht akzeptabel, weil irreführend:</p> <p>Das IQWiG beschreibt in der Nutzenbewertung mehrfach, dass sich „für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unter-</p>				#292-0104 n=250	#292-0111 n=235	#292-0104/0111 n=485	#236-0102 n=227	p-Wert (basierend auf OR)	SUE	33 (13,2%)	25 (10,6%)	58 (12,0%)	16 (7,0%)	0,0078	Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	14 (5,6%)	12 (5,1%)	26 (5,4%)	3 (1,3%)	0,0010	Appendizitis ^b	5 (2,0%)	1 (0,4%)	6 (1,2%)	0	0,0779 ^c	Virale Meningitis ^b	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,4%)	0	n.b.	Staphylokokken-Infektion ^b	1 (0,4%)	0	1 (0,2%)	0	n.b.	Psychiatrische Erkrankungen ^a	5 (2,0%)	6 (2,6%)	11 (2,3%)	3 (1,3%)	0,1465	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ^a	6 (2,4%)	2 (0,9%)	8 (1,6%)	0	0,2249	SUE excl. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (8,8%)	16 (6,8%)	38 (7,8%)	15 (6,6%)	0,3134
	#292-0104 n=250	#292-0111 n=235	#292-0104/0111 n=485	#236-0102 n=227	p-Wert (basierend auf OR)																																																			
SUE	33 (13,2%)	25 (10,6%)	58 (12,0%)	16 (7,0%)	0,0078																																																			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	14 (5,6%)	12 (5,1%)	26 (5,4%)	3 (1,3%)	0,0010																																																			
Appendizitis ^b	5 (2,0%)	1 (0,4%)	6 (1,2%)	0	0,0779 ^c																																																			
Virale Meningitis ^b	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,4%)	0	n.b.																																																			
Staphylokokken-Infektion ^b	1 (0,4%)	0	1 (0,2%)	0	n.b.																																																			
Psychiatrische Erkrankungen ^a	5 (2,0%)	6 (2,6%)	11 (2,3%)	3 (1,3%)	0,1465																																																			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ^a	6 (2,4%)	2 (0,9%)	8 (1,6%)	0	0,2249																																																			
SUE excl. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (8,8%)	16 (6,8%)	38 (7,8%)	15 (6,6%)	0,3134																																																			

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)
	<p><i>schied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF“ zeigt, und beschreibt den Schaden für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (Ausmaß: beträchtlich) und „für die Endpunkte SUE (Ausmaß: erheblich) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Ausmaß: beträchtlich).“ In der Darstellung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen in Tabelle 13 werden die Infektionen und parasitären Erkrankungen zusammen mit verschiedenen SOC dargestellt, und auch im weiteren Verlauf der Nutzenbewertung wird lediglich ein höherer Schaden für „den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ undifferenziert beschrieben. Einzig aus der Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene in Tabelle 17 und der nicht-begründeten Beschreibung des Vorgehens bei den berücksichtigten Endpunkten in Abschnitt 2.8.2.4.3 der Nutzenbewertung wird ersichtlich, dass das IQWiG hier nicht die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sondern nur die SUE innerhalb dieser SOC bewertet hat. In der Kurzfassung der Nutzenbewertung ist überhaupt nicht erkennbar, dass das IQWiG nur die SUE aus dieser SOC bewertet hat.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichen der separaten Bewertung der SUE innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen 	

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)
<p>Siehe oben: AIDS-definierende Erkrankungen und SUE; S. 7, Zeilen 33-34; S. 8, Zeilen 1-6; S. 9, Zeilen 4-13; S. 38, Tabelle</p>	<p><u>Anmerkung</u> Das IQWiG leitet für EVG/COBI/FTC/TAF bei nicht-vorbehandelten Patienten einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ab, und begründet dies mit einem geringeren Nutzen für die Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C), SUE sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen, die durch den positiven Effekt bei Psychiatrischen Erkrankungen (SOC) in der Gruppe der Patienten ≥ 40 Jahre nicht aufgewogen wird. Die statistisch signifikanten Vorteile bei den Endpunkten Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bewertet das IQWiG als „nicht mehr als geringfügig“ und leitet entsprechend keinen Zusatznutzen ab.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u> Die mit einem geringeren Nutzen bewerteten Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse, SUE und Infektionen und parasitäre Erkrankungen sind bereits umfassend diskutiert worden: Bei den unter Therapie aufgetretenen CDC-definierten AIDS-definierenden Ereignissen zeigt sich nicht nur eine sehr niedrige Ereignisrate, sondern auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen; der klinische Endpunkt wurde nur bei einem Patienten erreicht, der aufgrund des AIDS-definierenden Ereignis-</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF ableiten lässt.</p> <p>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/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

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)
13; S. 44, Zeilen 1-14; S. 56, Tabelle 17;	<p>ses die Studie abgebrochen hat, während alle anderen Patienten die Therapie unverändert fortführten. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation ist nicht nur bei den AIDS-definierenden Ereignissen, sondern aufgrund ihrer Diversität und diffusen Verteilung auch bei den SUE zweifelhaft (mit 9/866 (1,0%) Patienten ist das häufigste Ereignis eine Appendizitis) – dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass sich selbst in den quasi identischen Zwillingsstudien G292-0104 und G292-0111 kein auch nur ansatzbar vergleichbares Ereignisprofil zeigt, und bei den Therapieabbrüchen sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für EVG/COBI/FTC/TAF besteht. Im Hinblick auf den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurde nicht die SOC als solches, sondern ausschließlich die SUE innerhalb dieser SOC bewertet, die damit doppelt gezählt wurden, und schon allein aus diesem Grund nicht zu einem weiteren Schaden führen.</p> <p>Dem gegenüber stehen statistisch signifikante und vor allem patientenrelevante Vorteile nicht nur im Hinblick auf das virologische und immunologische Ansprechen, sondern vor allem auch beim Nebenwirkungsprofil: Nebenwirkungen sind nicht nur direkt patientenrelevant, sondern stellen durch ihren Einfluss auf die Adhärenz auch die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg der antiretroviralen Therapie dar.</p>	

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)
	<p>Besonders hervorzuheben ist der Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF im Hinblick auf nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche, der sich zunächst in verschiedenen Subgruppen (insbesondere auch in der im deutschen Versorgungskontext wichtigen Population der Patienten mit >350 CD4-Zellen/μL zu Baseline) und zum späteren Auswertungszeitpunkt auch in der Gesamtpopulation zeigt.</p> <p>Die nebenwirkungsbedingten Vorteile von EVG/COBI/FTC/TAF liegen dabei im Wesentlichen bei zentralnervösen Nebenwirkungen, also Erkrankungen des Nervensystems (SOC) wie Schwindel oder Kopfschmerzen und psychiatrischen Erkrankungen (SOC) wie abnormen Träumen, Schlaflosigkeit oder Angst. Gerade zentralnervöse Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen; zudem stellen sie nicht nur äußerst unangenehme, sondern auch stark beeinträchtigende Belastungen im Alltag mit deutlich reduzierter Lebensqualität dar und sind damit hochrelevant für Patienten.</p> <p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) sind für die Betroffenen nicht nur sehr unangenehm, sondern darüber hinaus auch noch äußerlich sichtbar. Gerade bei derart belastenden Nebenwirkungen besteht immer das Risiko, dass Patienten ihre Therapie nicht einnehmen oder sogar unkontrolliert abbrechen, was zu Resistenzentwicklung, Verlust an Therapieoptionen und Krankheitsprogression führen kann. Umso bedeutsamer, dass</p>	

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)
	<p>EVG/COBI/FTC/TAF gerade hinsichtlich Haut-assoziiertes Nebenwirkungen – besonders in der im deutschen Versorgungskontext primär relevanten Gruppe der kaukasischen Patienten – einen deutlichen Vorteil aufweist.</p> <p>Die statistisch signifikanten und hoch patientenrelevanten Vorteile im Hinblick auf die Therapieabbruchrate, auf die zentralnervösen und psychiatrischen Nebenwirkungen und nicht zuletzt auch im Hinblick auf die Haut, wurden vom IQWiG trotz der statistischen Signifikanz im Grunde ausnahmslos nicht berücksichtigt – dies allein auf Basis der willkürlichen Festlegung einer Konfidenzintervallgrenze, deren Überschreitung nach Auffassung des IQWiG Geringfügigkeit impliziert.</p> <p>Während sich für die AIDS-definierenden Ereignisse kein Unterschied zeigt, und für die SUE kein Kausalzusammenhang und damit auch kein Schaden abgeleitet werden kann, zeigen sich die Vorteile von EVG/COBI/FTC/TAF statistisch signifikant und somit ausreichend deutlich: Diese betreffen dermatologische, psychiatrische und neurologische Nebenwirkungen – und damit gerade auch die Nebenwirkungen, die zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten sowohl hinsichtlich seiner Funktionsfähigkeit als auch hinsichtlich seiner Lebensqualität führen. Zusammenfassend ist hier – insbesondere auch in Anbetracht der Patientenrelevanz – somit</p>	

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)
	<p>ein Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen: Änderung der Bewertung „kein Zusatznutzen“ in „Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich)“. • Endpunkt: Erkrankungen des Nervensystems (SOC) Änderung der Bewertung „kein Zusatznutzen“ in „Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)“. • Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen (SOC) Änderung der Bewertung „kein Zusatznutzen“ in „Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich)“. • Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC): Änderung der Bewertung „kein Zusatznutzen“ in „Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)“. • Gesamt-Zusatznutzen: Änderung der Bewertung „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“ in „Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)“. 	
S. 6, Zeilen 33-35;	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus) zeigt sich</p>	<i>Virologisches Ansprechen</i>

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)
<p>S. 41, Zeilen 24-26; S. 42, Zeilen 1-13; S. 56, Tabelle 17</p>	<p>zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF in der Subgruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL. Das IQWiG leitet hier keinen Zusatznutzen ab, weil sich aus den Sensitivitätsanalysen unter Verwendung anderer Algorithmen (Missing=Failure und Missing=Excluded) diskrepante Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz ergeben, und weil die Daten zu Woche 96 nicht mehr statistisch signifikant sind.</p> <p>Das IQWiG beschreibt, dass sich für den Endpunkt CD4-Zellzahl im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt, dessen klinische Relevanz unklar ist.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Die virologische Wirksamkeit wurde in allen Studien operationalisiert als virologisches Ansprechen unter Verwendung des Snapshot-Algorithmus zu Woche 48; die Studien waren somit auch statistisch auf einen Auswertungszeitraum zu Woche 48 gepowert. Vor diesem Hintergrund kann aus der fehlenden statistischen Signifikanz zu Woche 96 kein aussagekräftiges Ergebnis abgeleitet wer-</p>	<p>Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.</p> <p>Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus⁴. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für das virologische Ansprechen durch den verwendeten Snapshot-Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit Verwendung anderer Algorithmen (Varianten Missing = Failure und Missing = Excluded) betrachtet. Diese zeigen im adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen In den Studienunterlagen waren für alle eingeschlossenen Studien Ergebnisse der Analysen Missing = Failure und Missing = Excluded verfügbar. Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus als auch in den Sensitivitätsanalysen) zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch</p>

⁴ Tabellarische Darstellung: siehe Beschluss

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)
	<p>den, und der primäre Endpunkt zu Woche 48 ist für die Bewertung heranzuziehen.</p> <p>Die vom IQWiG zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Verwendung des Missing=Failure- und Missing=Excluded-Algorithmus stellen insofern keine aussagekräftigeren Analysen im Sinne der Ergebnissicherheit dar, als dass diesen Analysen die unwahrscheinliche Annahme zugrunde liegt, dass Patienten mit fehlenden Daten entweder alle nicht angesprochen haben (Missing=Failure) oder aber alle angesprochen haben (Missing=Excluded). Da die Erfassung des virologischen Ansprechens mittels Snapshot der heutzutage primär empfohlene Algorithmus ist, liefert diese Operationalisierung die verlässlichsten Ergebnisse, da diese auch mit den Ergebnissen aus den meisten HIV-Studien vergleichbar sind.</p> <p>Somit bringen die Sensitivitätsanalysen keine zusätzliche Ergebnissicherheit, so dass auch aufgrund dieser Überlegung der primäre Endpunkt des virologischen Ansprechens gemäß des präspezifizierten Snapshot-Algorithmus für die Bewertung heranzuziehen ist.</p> <p>Unabhängig davon sind sowohl das virologische Ansprechen als auch das immunologische Ansprechen in die Gesamtschau des Morbiditätsendpunktes angemessen einzuschließen: Gerade auch das unter EVG/COBI/FTC/TAF signifikant bessere immunologische</p>	<p>signifikanter Unterschied EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF.</p> <p>CD4-Zellzahlen</p> <p>Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.</p> <p>Für die CD4-Zellzahl zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Es bleibt vor dem Hintergrund der Ergebnisse in den weiteren Endpunkten allerdings unklar, ob der statistisch signifikante Unterschied auch einen klinisch relevanten Unterschied darstellt.</p> <p>In der 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/TAF bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p>

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)
	<p>Ansprechen ist insofern klinisch hochrelevant, als dass es im Kontext mit den AIDS-definierenden Ereignissen zu sehen ist – aus denen allein schon in der Zusammenschau mit der Therapie-induzierten Veränderung der CD4-Zellzahl kein Schaden abzuleiten ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt virologisches Ansprechen in der Patientenpopulation mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL: Änderung der Bewertung „kein Zusatznutzen“ in „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ • Angemessene Berücksichtigung des virologischen und immunologischen Ansprechens für die Bewertung des Morbiditätspunktes 	<p>FAZIT:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF ableiten lässt.</p> <p>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/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

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)
<p>S. 6, Zeilen 5-14; S. 25, Zeilen 11-12; S. 26, Zeilen 12-14; S. 34, Zeilen 8-14</p>	<p><u>Anmerkung</u> Das IQWiG zieht in der Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen heran, da die Betrachtung längerer Beobachtungszeiten für die vorliegende chronische Indikation als sinnvoll erachtet wird.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u> Die alleinige Berücksichtigung der 96-Wochen-Daten trotz der geringeren Ergebnissicherheit im Vergleich zu den 48-Wochen-Daten ist vor folgendem Hintergrund nicht nachvollziehbar.</p> <p>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“.</p> <p>Für die 48-Wochen-Daten liegt eine Meta-Analyse aus drei bzw. zwei Studien vor – gerade die Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und die Studien G236-0102 und G236-0104 auf Seiten der zVT weisen hinsichtlich ihrer Planung und Durchführung einen sehr hohen Grad an</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens für a) <u>nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</u> von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs, da direkt vergleichende Studien nicht identifiziert werden konnten. In die Bewertung wurden 5 Studien (3 Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF [GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111] und 2 Studien zu EVF/FTC/TDF [GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104] jeweils gegenüber dem Brückenkomparator Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) eingeschlossen.</p> <p>Bei den Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-292-102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) und 96 Wochen (Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) vor.</p> <p>Bei den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppel-</p>

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)
	<p>Übereinstimmung auf und sind deswegen optimal für eine Meta-Analyse und so zur Erhöhung der Aussagekraft (Ergebnissicherheit) im Sinne einer Replikation von Studienergebnissen aus unabhängigen Untersuchungen geeignet. Die jeweiligen Phase II-Studien wurden als Prototypen der Phase III-Studien geplant und tragen somit trotz ihrer kleineren Anzahl an Patienten zu einer uneingeschränkt hohen Aussagekraft im Rahmen der Meta-Analyse bei. Dies ist vor allem auf Seiten der zVT relevant, wo zu Woche 96 lediglich eine Studie vorliegt (was entsprechend nur die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen erlaubt), während zu Woche 48 eine Meta-Analyse aus zwei hochwertigen RCT vorliegt, wodurch grundsätzlich Belege auf einen Zusatznutzen ableitbar sind. Auch ist eine Beobachtungsdauer von 48 Wochen als vollkommen ausreichend anzusehen: In der Nutzenbewertung von Rilpivirin (RPV) 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 FTC/RPV/TDF [28] und RPV [29] verfahren.</p> <p>Bei korrekter Interpretation der Leitlinien der EMA bestätigen diese</p>	<p>blinde Studien zum Vergleich von EFV/FTC/TDF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-236-0104 und GS-US-236-0102) und 96 Wochen (Studie GS-US-236-0102) vor.</p> <p>In die Nutzenbewertung gingen primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein, da die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten für diese chronische Indikation als sinnvoll erachtet wird. Der Anteil der dadurch im indirekten Vergleich nicht berücksichtigten Patienten ist jedoch mit ca. 10% relativ klein. Für den adjustierten indirekten Vergleich liegen somit 2 Studien auf der Seite von EVG/COBI/FTC/TAF und 1 Studie auf der Seite von EFV/FTC/TDF vor.</p>

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)
	<p>ebenfalls die ausreichende Validität von 48-Wochen-Daten zur vergleichenden Bewertung zweier Regime.</p> <p>Gerade beim virologischen Ansprechen ist dem Auswertungszeitpunkt zu Woche 48 eine besondere Bedeutung zuzumessen: Zum einen stellt der Anteil der Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL den von EMA und der Food and Drug Administration (FDA) empfohlenen Endpunkt dar [13, 30], zum anderen ist die Dynamik des Viruslastabfalls nach Therapiebeginn von klinischer Bedeutung – so empfiehlt die Deutsch-Österreichische AIDS-Gesellschaft wie folgt [1]:</p> <p><i>„Ein Abfall der HIV-RNA um weniger als 2 log₁₀ nach vier Wochen oder eine HIV-RNA >50 Kopien/mL nach sechs Monaten sollten Anlass sein, die ART zu überprüfen und evtl. umzustellen“.</i></p> <p>Ähnliche Empfehlungen finden sich in weiteren relevanten Leitlinien, hier exemplarisch die der International Antiviral Society-USA (IAS-USA) [31]:</p> <p><i>„Suppression of plasma HIV-1 RNA levels to below detection limits (<20-75 copies/mL) should occur by 24 weeks regardless of prior treatment experience“.</i></p> <p>Dessen ungeachtet zieht das IQWiG in der vorliegenden Nutzen-</p>	

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)
	<p>bewertung zu EVG/COBI/FTC/TAF ausschließlich die Daten der Woche 96 heran.</p> <p>Auch hinsichtlich des Grades der Berücksichtigung der Woche-48-Daten zeigt das IQWiG ein inkonsistentes Vorgehen über verschiedene Nutzenbewertungen hinweg. Während das IQWiG in der Nutzenbewertung zu EVG/COBI/FTC/TDF die Woche 48/60-Daten noch heranzieht [12], um bei Vorliegen eines frühen Vorteils, der sich später bestätigt, die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen heraufzustufen, berücksichtigt das IQWiG die Woche-48-Daten bei der Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF gar nicht. Somit hatte zwar beim direkten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF ein Effekt, der schon früh vorlag, eine Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen, beim indirekten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF wurde ein früher Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF jedoch gar nicht berücksichtigt und das IQWiG leitet lediglich Anhaltspunkte auf einen Zusatznutzen ab.</p> <p>Wie im Dossier ausführlich dargestellt, ist ein früher Vorteil hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit, der im Praxisalltag möglicherweise einen vorzeitigen Abbruch verhindert, jedoch vor allem bei einer lebenslang einzunehmenden Behandlung, die eine sehr gute Adhärenz erfordert, von hoher Relevanz. Bereits kurze Unterbrechungen</p>	

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)
	<p>oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz, die aus Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit resultieren, können zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [32-35], Resistenzen [36-38] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [39] führen.</p> <p>Zusammenfassend ist die methodische Herangehensweise des IQWiG hinsichtlich des Beobachtungszeitraums nicht konsistent, nicht schlüssig und damit nicht nachvollziehbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollumfängliche Berücksichtigung der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs der Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 mit den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 zu Woche 48 bei der Bewertung des Zusatznutzen 	
	VORBEHANDELTE PATIENTEN	
S. 12, Zeilen 13-22; S. 13,	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG leitet für vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsin- dikation einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Frauen ab; den Zusatznutzen bei Männern sieht das IQWiG als</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Neben der Beurteilung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden in der Nutzenbewertung Erkrankung des Nervensystems (SOC), Erkran-</p>

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)
<p>Zeilen 17-23 und 27-33; S. 81, Zeilen 27-34; S. 82, Zeilen 1-2; S. 85, Tabelle 28; S. 86, Zeilen 5-8; S. 88, Tabelle 29; S. 89,</p>	<p>nicht belegt an. Dies begründet das IQWiG mit einem positiven Effekt für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) bei Kaukasiern, der jedoch nur gering ist und bei Männern durch einen beträchtlichen höheren Schaden für den Endpunkt der (nicht schwerwiegenden) Erkrankungen des Nervensystems aufgehoben wird.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Zunächst ist festzuhalten, dass es im Hinblick auf EVG/COBI/FTC/TAF keinerlei Hinweise auf grundsätzliche geschlechtsspezifische Unterschiede gibt – dies weder im Hinblick auf die Wirksamkeit noch im Hinblick auf die Verträglichkeit. Entsprechend zeigen sich in den Interaktionstests auch nur wenige Hinweise auf Interaktionen durch Geschlecht, die im Ergebnis nur im Ausnahmefall fazitrelevant waren. Die Erkrankungen des Nervensystems (SOC) stellen eine solche Ausnahme dar, wobei der geschlechtsspezifische Unterschied in dieser SOC nicht auf eine unterschiedliche Ereignisrate unter EVG/COBI/FTC/TAF zurückzuführen ist – diese war bei Männern und Frauen fast identisch –, sondern auf eine unterschiedliche Ereignisrate im Vergleichsarm.</p> <p>Bei näherer Betrachtung der Ereignisse zeigt sich, dass der Unterschied hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) im Wesentlichen aus einem Unterschied bei Kopfschmerzen resultiert, die unter EVG/COBI/FTC/TAF bei männlichen Patienten signifikant</p>	<p>kungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) sowie Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC) betrachtet.</p> <p>SUE und Schwere UE (Grad 3-4) Für den Endpunkt SUE und schwere UE (Grad 3-4) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0.097$) durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch) vor. Bei kaukasischen Patienten traten schwere UE (Grad 3-4) unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in 8,1 % der eingeschlossenen Patienten auf und unter der Vergleichstherapie bei 12,7 %. Einer spezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens nach Ethnie wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>Erkrankungen des Nervensystems Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.</p> <p>Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor ($p = 0,038$). Bei Männern</p>

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)
Tabelle 30; S. 90, Zeilen 4-10	<p>häufiger waren als im Vergleichsarm (Gesamtpopulation: 7,9% vs. 4,2% p=0,0087; männliche Patienten: 7,4% vs. 3,0%, p=0,0028), während alle anderen in dieser SOC erfassten Terme in vergleichbarer Häufigkeit auftraten; dabei hat nur ein Patient unter EVG/COBI/FTC/TAF die Studie wegen Kopfschmerzen abgebrochen. Gerade bei Kopfschmerzen handelt es sich um eine ebenso unspezifische wie häufige Nebenwirkung, die unter fast allen anti-retroviralen Arzneimitteln gelistet ist. Hinzu kommt die Tatsache, dass unerwünschte Ereignisse nach dem Beginn einer neuen Therapie regelhaft gehäuft in einer anfänglichen Gewöhnungsphase auftreten. Entsprechend hat auch nur ein Patient die Behandlung aufgrund von Kopfschmerzen abgebrochen. Vor diesem Hintergrund wird die klinische Relevanz dieses Ergebnisses als eher gering eingeschätzt.</p> <p>Dem gegenüber zeigt sich ein nicht-geschlechtsspezifischer, statistisch signifikanter Vorteil bei den UE Grad 3-4 in der für den Versorgungskontext besonders relevanten Population der kaukasischen Patienten, die insgesamt mit einer der Kopfschmerz-Inzidenz in etwa vergleichbaren Häufigkeit aufgetreten sind (EVG/COBI/FTC/TAF: 8,1%; SBR: 12,7%, p=0,0244). Zudem sei darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation insgesamt ledig-</p>	<p>traten die UEs „Erkrankungen des Nervensystems“ unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in 20,7 % der eingeschlossenen Patienten auf und unter der Fortführung der bisherigen Therapie bei 11,2 %. Für Frauen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.</p> <p>Einer geschlechtsspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>In der Gesamtschau der Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich positive und negative Effekte feststellen. Während bei schweren unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 für die Subgruppe der Kaukasier (die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auftrat (kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation in diesem Endpunkt), trat in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Erkrankungen des Nervensystems) ein statistisch signifikanter Unterschied bei Männern zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Geschlecht bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrich-</p>

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)
	<p>lich 0,4% der Ereignisse (n=4) unter EVG/COBI/FTC/TAF von den Prüfarzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt, während im Vergleichsarm 1,9% (n=9) der Ereignisse als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden – der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,0056).</p> <p>Hinsichtlich der Patientenrelevanz überwiegen in der Saldierung des Nutzens die positiven Effekte hinsichtlich der Schadensvermeidung die negativen Effekte, womit sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Population der Kaukasier ableiten lässt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Gesamtschau der sicherheitsrelevanten Ereignisse ist somit ein „Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen“ abzuleiten. 	<p>tungen nicht als Zusatznutzen oder geringeren Nutzen. Insgesamt lässt sich aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein größerer oder geringerer Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber Fortführung der bisherigen Therapie ableiten.</p> <p>FAZIT:</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So lässt sich aus den Ergebnissen der Studie 292-0109, die überwiegend Patienten ohne Umstellungsindikation einschloss und damit die regelhafte Versorgungspraxis nicht abbildet, kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer Fortführung der Therapie ableiten. Des Weiteren liegen keine Daten für EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu einem Therapiewechsel vor, für Patienten, bei denen eine Umstellung der Therapie indiziert gewesen wäre. Ein Zusatznutzen für die hier zu betrachtende Patientenpopulation ist somit nicht belegt.</p>
S. 12, Zeilen 23-37	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Trotz des statistisch signifikanten Unterschieds zugunsten von</p>	<p>Abbruch wegen UE</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu</p>

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)
<p>S. 69, Zeilen 22-26;</p> <p>S. 78, Tabelle 27</p> <p>S. 82, Zeilen 4-18</p>	<p>EVG/COBI/FTC/TAF bei nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen bei vorbehandelten Patienten (Studie G292-0109) sieht das IQWiG einen höheren oder geringeren Schaden für diesen Endpunkt als nicht belegt an.</p> <p>Das IQWiG begründet die Bewertung mit einer Restunsicherheit, weil in die Studie möglicherweise Patienten mit einer Umstellungsindikation eingeschlossen wurden. Aufgrund dessen hält es das IQWiG nicht für ausgeschlossen, dass der statistisch signifikante Effekt bei den nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen auf Patienten zurückzuführen ist, die unter ihrer bisherigen Therapie bereits vor Studienbeginn unter belastenden Nebenwirkungen gelitten haben. Das IQWiG schätzt das Ergebnis für den Endpunkt der nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche daher insgesamt als nicht sicher interpretierbar ein.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>In Studie G292-0109 wird die Umstellung auf EVG/COBI/FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie verglichen; eingeschlossen wurden virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Patienten, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien von Gilead mit FTC/TDF in Kombination mit EFV, ATV/co bzw. ATV/r oder EVG/co behandelt wurden.</p>	<p>Gunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig.</p> <p>In der Gesamtschau der Daten zu Nebenwirkungen lassen sich positive und negative Effekte feststellen. Während bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe der Kaukasier und in der Kategorie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)“ statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auftraten, zeigten sich in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Alter bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder Schaden. Insgesamt lässt sich aus den Angaben zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

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)
	<p>Der Vermutung des IQWiG, es könnten Patienten mit Nebenwirkungen und damit einer Umstellungsindikation eingeschlossen worden sein, steht entgegen, dass bei einer Studie, in der im Vergleichsarm die Fortführung der bestehenden Therapie über mindestens 96 Wochen gefordert ist, grundsätzlich davon auszugehen ist, dass Patienten, die eine Umstellungsindikation aufweisen, von ihren Behandlern keinesfalls in diese Studie eingeschlossen werden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar. Auch vor dem Hintergrund, dass die Patienten bei Einschluss in die Studie G292-0109 durchschnittlich 2,5 Jahre mit einer unveränderten antiretroviralen Therapie vorbehandelt und als Studienpatienten regelmäßig monitort und engmaschig betreut wurden, ist davon auszugehen, dass keine umstellungsindizierenden Nebenwirkungen vorgelegen haben. Zusammenfassend muss damit bei den hier eingeschlossenen Patienten davon ausgegangen werden, dass die Therapie von ihnen grundsätzlich sehr gut vertragen wurde.</p> <p>Insgesamt haben neun Patienten (0,9%) unter EVG/COBI/FTC/TAF und zwölf Patienten (2,5%) unter der zVT die Studie aufgrund eines UE abgebrochen: Schlussendlich bleibt also die Tatsache bestehen, dass EVG/COBI/FTC/TAF der zVT hinsichtlich der nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche statistisch signifikant überlegen</p>	<p>FAZIT:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF ableiten lässt.</p> <p>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/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

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)
	<p>ist – dies zudem in einer für das zu bewertende Arzneimittel eigentlich ungünstigen Konstellation, da UE gerade nach dem Beginn einer neuen Therapie in einer anfänglichen Gewöhnungsphase regelhaft gehäuft auftreten, und somit zu erwarten gewesen wäre, dass sich diese hier zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auswirken. Entsprechend der statistischen Signifikanz ist hier somit ein Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche: Änderung der Bewertung „kein Zusatznutzen“ in „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ 	
S. 96, Zeilen 27-38	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG stellt in Frage, ob eine Umstellung einer antiretroviralen Therapie ohne medizinische Notwendigkeit praxisrelevant und medizinisch sinnvoll ist, und beschreibt, dass ein Therapiewechsel in der Versorgungspraxis in der Regel aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt, also dann, wenn eine Umstellungsindikation vorliegt. Dies sei insbesondere</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers die offene, randomisierte, kontrollierte Studie 292-0109 herangezogen. In die Studie wurden insgesamt 1443 Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Therapieregime bestehend aus Emtrici-</p>

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)
	<p>dadurch begründet, dass ein Therapiewechsel auch mit Nachteilen für Patienten verbunden sein kann; so kann es beispielsweise zu einem Verlust des virologischen Ansprechens kommen oder Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen können zunehmen.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Zunächst ist grundsätzlich davon auszugehen, dass eine Therapieumstellung immer nur dann erfolgt, wenn ein medizinisch ausreichender Grund für diese Umstellung vorliegt und die Umstellung medizinisch sinnvoll ist. Kohorten-Daten zeigen allerdings deutlich, dass ein Therapiewechsel in der Versorgungspraxis in der Regel eben gerade nicht aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt: Der häufigste Grund für eine Umstellung ist mittlerweile die Vereinfachung der Therapie (29%), gefolgt von Nebenwirkungen (21%) und Toxizitäten (19%); virologisches Versagen hingegen war vergleichsweise selten (8%), desgleichen Nicht-Adhärenz (2%) [40].</p> <p>Da keine formale Definition einer „Umstellungsindikation“ existiert, ist hier zu definieren, welche Umstellungsgründe den Kriterien einer Indikation entsprechen. Diese Kriterien müssen sich notwendiger-</p>	<p>tabin/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) als „Backbone“ und einer 3. antiretroviralen Substanz⁵ behandelt wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf den EVG/COBI/FTC/TAF-Arm (963 Patienten) und den Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie, 480 Patienten) randomisiert.</p> <p>Da zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Auswertungszeitraum 96 Wochen noch nicht vorliegen, werden die 48 Wochen-Daten der Nutzenbewertung zu Grunde gelegt.</p> <p>Bei der in der Studie untersuchten Patientenpopulation ist davon auszugehen, dass für den überwiegenden Anteil der Patienten keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag, weder aufgrund von virologischem Versagen noch aufgrund von Nebenwirkungen der bestehenden Vortherapie, auch wenn bei einem geringen Anteil der Patienten möglicherweise eine Indikation für eine Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen bestanden haben könnte.</p> <p>Somit sind die im Beschluss dargestellten Ergebnisse nur für eine Teilpopulation der hier zu betrachtenden Patientengruppe relevant. Für Patienten, für die aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten eine The-</p>

⁵ Efavirenz (EFV), Elvitegravir geboostert mit Cobicistat (EVG/COBI) oder Atazanavir geboostert mit Cobicistat oder Ritonavir (ATV/co oder ATV/r)

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)
	<p>weise maßgeblich an den vorliegenden Ausführungen des G-BA zu einer Therapieumstellung sowie an themenrelevanten Aussagen in Leitlinien orientieren:</p> <p>Die Notwendigkeit einer Umstellung bei virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentiellen Interaktionen ist unstrittig [1] – hinsichtlich einer Therapievereinfachung mittels Reduktion der Tablettenzahl im Hinblick auf den Zusatznutzen eines Single-Tablet-Regime konstatiert der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu FTC/RPV/TDF (2012-01-15-D-026) jedoch wie folgt [41]:</p> <p><i>„Die Adhärenz ist eine von zahlreichen Faktoren beeinflusste Größe. Insbesondere von Bedeutung sind dabei die Arzt-Patient-Interaktion, das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, das Verständnis des Patienten für seine Erkrankung, sowie auch soziale Aspekte. Die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten ist dabei nicht die maßgebliche Einflussgröße (Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg, DIMDI 2007).“</i></p> <p>Daraus ergibt sich, dass eine medizinisch sinnvolle und häufige Therapievereinfachung zur Reduktion der täglichen Tablettenzahl auch nicht als Umstellungsindikation zu bewerten ist. Konsistent</p>	<p>rapieumstellung indiziert wäre, können aus der Studie keine Aussagen abgeleitet werden, da im Vergleichsarm eine Fortführung der bisherigen Therapie vorgeschrieben war. Eine Fortführung der bisherigen Therapie bei Patienten mit Umstellungsindikation entspricht nicht einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Bewertung des Zusatznutzens für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen ist auf Basis der Studie 292-0109 nicht möglich. Für diese Patienten liegen damit keine Daten vor.</p> <p>Der G-BA nimmt keine separate Darstellung und Bewertung der Studienergebnisse für die Patientengruppen unterteilt entsprechend der Indikation für eine Therapieumstellung für die Beurteilung des Zusatznutzens vor. Der Zusatznutzen wird für die gesamte Patientenpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen Patienten bestimmt.</p> <p>Insbesondere erscheint fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird, sodass eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar ist. Zudem lässt sich aus den Studienergebnissen der Studie 292-0109 weder ein Zusatznutzen noch ein größer oder geringerer Schaden für EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer Fortführung der bisherigen Therapie für die untersuchte Population ablei-</p>

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)
	<p>berücksichtigt der G-BA bei der Festlegung der Kosten einer anti-retroviralen zVT in den jeweiligen Beschlüssen [42-45] entsprechend auch keine Fixkombinationen oder einmal täglich einzunehmende Formulierungen, sondern die jeweils günstigste Variante unabhängig von Tablettenzahl oder Dosisfrequenz (die Einzelsubstanzen ABC und generisches 3TC anstelle der verfügbaren Fixkombination aus ABC/3TC, sowie generisches Nevirapin, das zweimal täglich einzunehmen ist, anstelle der retardierten Nevirapin-Formulierung, die die einmal tägliche Gabe ermöglicht); Tablettenzahl und Dosisfrequenz werden demzufolge als nachrangig und entsprechend als nicht als zwingend notwendig beurteilt. Anderenfalls würden eine Fixkombination aufgrund der reduzierten Tablettenzahl und der einhergehenden Therapievereinfachung per se einen Zusatznutzen mit sich bringen; dieser wurde vom G-BA in den bisherigen Verfahren zu antiretroviralen Single-Tablet-Formulierungen nicht anerkannt.</p> <p>Als formal differenzierender Faktor zwischen einer tatsächlichen Umstellungsindikation und einem Grund für die Umstellung der anti-retroviralen Therapie lässt sich aus den vorliegenden Ausführungen eine grundsätzliche medizinische <u>zwingende</u> Notwendigkeit einer Umstellung aus virologischen oder sicherheitsrelevanten Gründen ableiten.</p>	<p>ten.</p> <p>FAZIT:</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So lässt sich aus den Ergebnissen der Studie 292-0109, die überwiegend Patienten ohne Umstellungsindikation einschloss und damit die regelhafte Versorgungspraxis nicht abbildet, kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer Fortführung der Therapie ableiten. Des Weiteren liegen keine Daten für EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu einem Therapiewechsel vor, für Patienten, bei denen eine Umstellung der Therapie indiziert gewesen wäre. Ein Zusatznutzen für die hier zu betrachtende Patientenpopulation ist somit nicht belegt.</p>

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)
	<p>Dies entspricht im Grundsatz auch der Unterteilung der vorbehandelten Teilpopulationen im Verfahren zu Dolutegravir (Tivicay®; 2014-02-15-D-099) [42]: Hier wird die vorbehandelte Population unterteilt in Patienten, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor (INI) die erste Therapieoption darstellt, und Patienten, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt. Auch hier stellt der Grad der medizinischen Notwendigkeit einer INI-basierten Therapie den differenzierenden Faktor zwischen den Populationen dar.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich die Patienten mit und ohne Umstellungsindikation somit formal nach dem Grad der medizinischen Notwendigkeit für eine Umstellung differenzieren:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bei Vorliegen von Therapieversagen, Nebenwirkungen, Toxizitäten und ihrer Vermeidung, potentiellen Interaktionen und Komorbiditäten ist die Umstellung der Therapie medizinisch <u>zwingend</u> notwendig, und stellt damit eine Indikation dar.2. Eine Umstellung zur Therapievereinfachung (Reduktion von Tablettenzahl oder Dosisfrequenz) ist zwar Leitlinienempfohlen, in der klinischen Praxis häufig und auch grundsätzlich sinnvoll, aber medizinisch nicht zwingend notwendig (nachrangig), und stellt damit zwar einen Grund, aber keine Umstel-	

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)
	lungindikation im eigentlichen Sinne dar. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> <ul style="list-style-type: none">• Keine.	

Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
- [2] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.0. 2015.
- [3] 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. 2016.
- [4] Churchill D, Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. 2015.
- [5] Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). 2016.
- [6] Borges AH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink H-J, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large European HIV Cohort. Abstract Number: 46. CROI 2016.
- [7] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [8] Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 2013 May 1;207(9):1359-69.
- [9] Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral research.* 2016 Jan;125:63-70.
- [10] Hughes MD. 17: 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.
- [11] 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.
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 191. 12. September 2013.
- [13] 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.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. 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). *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports.* 2008;Vol. 57.

- [15] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004 Aug 20;18(12):1615-27.
- [16] Müller 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2010 Apr;10(4):251-61.
- [17] 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.
- [18] Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. *AIDS*. 2012 Mar 27;26(6):721-30.
- [19] Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):418-27.
- [20] Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Jr., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005 Mar 4;19(4):399-406.
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – hier: Wirkstoff Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 22. Oktober 2013.
- [23] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. Protocol. GS-US-292-0104. 2012.
- [24] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Clinical Study Protocol. GS-US-292-0111. 2013.
- [25] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 96. GS-US-292-0104. 2015.
- [26] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 96. GS-US-292-0111. 2015.
- [27] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 221. 12. Mai. 2014.

- [28] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 125. 12. April 2012.
- [29] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 12. April 2012.
- [30] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements – Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002.
- [31] Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014 Jul 23-30;312(4):410-25.
- [32] Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001 Jun 15;15(9):1181-3.
- [33] Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS*. 2004 Dec;15(12):803-10.
- [34] Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15;34(8):1115-21.
- [35] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.
- [36] Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
- [37] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardiere A, Dargere S, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.
- [38] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- [39] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011 Jan 28;25(3):279-90.
- [40] Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Mar 1;71(3):263-71.
- [41] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil. 5. Juli 2012.

- [42] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
- [43] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
- [44] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [45] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Dolutegravir. 7. August 2014.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	21.04.2016
Stellungnahme zu	Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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.10, Zeile 14) sowie (S. 11 Zeile 21)“	<p>Anmerkung: In der Dossierbewertung: „Innerhalb der Dossierbewertung wird EQ-5D VAS dem Endpunkt Morbidität zugeordnet. „Morbidität (...)“ = Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) „</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating for their current health-related quality of life state“ dar. (http://www.euroqol.org/about-eq-5d/eq-5d-nomenclature.html)¹. In vorangegangenen Frühen Nutzenbewertungen wurde die VAS des EQ-5D Fragebogen der Zielgrößenkategorie ‚Lebensqualität‘ zugeordnet (u.a. Boceprevir, Bosutinib, Regorafenib, Enzalutamid, Pomalidomid, Sitagliptin). Wir möchten ein analoges Vorgehen in diesem Verfahren anregen.</p>	<p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Die Ergebnisse der visuellen Analog-Skala (VAS) des EQ-5D Fragebogens werden im Rahmen der Nutzenbewertung zur Beurteilung des Gesundheitszustandes in der Bewertungskategorie „Morbidität“ herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich somit für den Endpunkt Morbidität kein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.</p>

Stellungnehmer: MSD

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. 114 Zeilen 11-32	<p>Anmerkung: In der Dossierbewertung „AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) als patientenrelevanter Endpunkt Der pU betrachtet den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) in Modul 4 A lediglich ergänzend. Er begründet sein Vorgehen damit, dass das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse (CDC-Klasse C) laut Auffassung der Zulassungsbehörden nicht als primärer und relevanter Wirksamkeitsparameter in klinischen Studien gewertet werden kann [27,28,37]; hierfür stelle die Viruslast den relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.</p> <p>Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, den Ausbruch von AIDS zu verhindern. In allen eingeschlossenen Studien erfolgte die Erhebung von AIDS-definierenden Ereignissen über die CDC-Klassifikation [38,39]. Laut der CDC-Klassifikation setzen sich die Klasse-C-Ereignisse (HIV-Infektion im Stadium AIDS) 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 CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ml ein prädefiniertes Ereignis innerhalb dieses Endpunktes.</p> <p>Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) bildet insgesamt das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche ab und ermöglicht die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen. Der Endpunkt ist somit unmittelbar patientenrelevant und wird eingeschlossen. Der Laborparameter (CD4-Zellzahl) ist als auszuwertender Bestandteil des Endpunktes akzeptabel, da er in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4).“</p>	<p>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.</p> <p>Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende 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.</p> <p>Gemäß der CDC-Definition¹ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl)</p>

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).

Stellungnehmer: MSD

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)
	<p>Stellungnahme MSD</p> <p>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:</p> <p>"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 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.</p> <p>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).</p>	<p>als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.</p> <p>Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen 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</p> <p>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-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapie-</p>

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

Stellungnehmer: MSD

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)
	<p>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 support 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."</p> <p>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 supprimierten Patienten nur noch sehr selten vor und empfehlen sich daher nur bei schlechtem virologischen/immunologischen Ansprechen (Raffi et al., 2001).</p>	<p>bedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.</p>
<p>S. 90 Zeilen 1-3</p>	<p>In der Dossierbewertung „Für die Frauen verbleibt ausschließlich ein positiver Effekt in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen, sodass für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet wird.“</p> <p>Anmerkung MSD: MSD bittet um Darstellung der Ergebnisse, die zu einem Anhaltspunkt für Frauen für einen geringen Zusatznutzen in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen führen. Sie sind den Tabellen 29 und 30 der Dossierbewertung A15-61 noch den Subgruppenanalysen des</p>	<p>Es wird auf den seitens des GBA abgeleiteten Zusatznutzen verwiesen, der mit Beschluss festgestellt wurde. Eine Begründung ist den Ausführungen in den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: MSD

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)
	Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4A Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya®) der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen (Tabellen 4-48 bis 4-50) nicht zu entnehmen.	

Literaturverzeichnis

1. EuroQoL Group EQ-5D Nomenclature: Definition EQ-5D VAS Zugriff am 19.04.2016 (<http://www.euroqol.org/about-eq-5d/eq-5d-nomenclature.html>)
2. FDA Guidance for Industry Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, Nov 2015 accessed at 2016 April 19: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>
3. Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir Ther.* 1998;3(3):139-45.
4. 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.
5. 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.
6. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS.* 1999 May 7;13(7):797-804.
7. Neaton JD, Wentworth DN, Rhame F, Hogan C, Abrams DI, Deyton L. Considerations in choice of a clinical endpoint for AIDS clinical trials. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Stat Med.* 1994 Oct 15-30;13(19-20):2107-25.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. IQWiG Dossierbewertung Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid A15-61 Zugriff am 19.04.2016 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1319/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Elvitegravir-Kombi.pdf
12. Gilead Science Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4A Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya®) Vorgangsnummer 2016-01-01-D-206 Zugriff am 19.04.2016: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1318/2016-01-01_Modul4A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. April 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zur fixen Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid (Genvoya®) von Gilead Sciences veröffentlicht.</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem Virus HIV-1 infiziert sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für therapienaive erwachsene Patienten Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) und für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin fest. Für therapieerfahrene Patienten legte der G-BA eine individuelle antiretrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p>Das IQWiG unterteilt seine Nutzenbewertung zunächst in vier Fragestellungen. Für (a) therapienaive Erwachsene sieht das Institut auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Dieser ergibt sich aus einer Abwägung des positiven Effekts bei psychiatrischen Erkrankungen sowie negativen Effekten bei AIDS-definierenden Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Für (b) therapienaive Jugendliche wird vom IQWiG kein Zusatznutzen festgestellt, da der Hersteller keine relevanten Daten vorgelegt habe. Bei (c) vorbehandelten Erwachsenen unterscheidet das IQWiG zunächst in Patienten ohne und mit Umstellungsindikation. Für Patienten ohne Umstellungsindikation, Subgruppe Männer,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Bei der Subgruppe der Frauen sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen. Maßgeblich sei bei Frauen ein positiver Effekt geringen Ausmaßes bei schweren unerwünschten Ereignissen. Dieser wird nach Auffassung des Instituts bei Männern durch einen nicht schwerwiegenden negativen Effekt beträchtlichen Ausmaßes bei psychiatrischen Erkrankungen aufgehoben. Bei Patienten mit Umstellungsindikation wird kein Zusatznutzen attestiert, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. Auch für (d) vorbehandelte Jugendliche wird der Zusatznutzen als nicht belegt beurteilt, da der Hersteller keine geeigneten Daten vorgelegt hätte.</p>	
<p>Keine Anerkennung des Zusatznutzens bei mehreren Nebenwirkungen aufgrund angeblicher „Geringfügigkeit“</p> <p>Das IQWiG kommt in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen in Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) unter Betrachtung der positiven und negativen Effekte zu einem „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“.</p> <p>Dieses Ergebnis der Nutzenbewertung muss sehr kritisch hinterfragt werden, da das IQWiG eine Reihe von positiven Effekten im Bereich Nebenwirkungen ausblendet und aufgrund von angeblicher „Geringfügigkeit“ nicht in der Abwägungsentscheidung zum Zusatznutzen berücksichtigt. Die angebliche „Geringfügigkeit“ für die o.g. Effekte resultiert aus der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß den Allgemeinen Methoden.</p> <p>Es handelt sich dabei um die Endpunkte Abbruch wegen UE (RR [95 %-KI], 0,36 [0,14; 0,94]; p = 0,038), Erkrankungen des Nervensystems (0,73 [0,58; 0,94]; p = 0,013) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (0,78 [0,61; 0,99]; p = 0,046). Das IQWiG argumentiert, dass bei all diesen Endpunkten der Kategorie nicht schwer-</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Neben der Beurteilung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwere UE (Grad 3-4) sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse werden in der Nutzenbewertung Erkrankung des Nervensystems (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) und Erkrankungen der Niere und der Harnwege (SOC) betrachtet.</p> <p>In der Gesamtschau der Daten zu Nebenwirkungen lassen sich positive und negative Effekte feststellen. Während bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Subgruppe der Kaukasier und in der Kategorie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)“ statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auftreten, zeigten sich in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, die Effekte nicht mehr als geringfügig wären. Aus der Sicht des vfa liegen hier statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen im Bereich Nebenwirkungen im Sinne des § 5 Abs. 7 AM-NutzenV vor, die in der Abwägungsentscheidung berücksichtigt werden müssen. Darüber hinaus sollten ebenso die Vorteile bei psychiatrischen Erkrankungen (0,73 [0,58; 0,91]; p = 0,006) in Gänze berücksichtigt werden und nicht nur in der vom IQWiG vorgeschlagenen Subgruppe (Alter ≥ 40).</p> <p>Insgesamt sollte die Gesamtaussage zum Zusatznutzen unter Berücksichtigung und Abwägung <u>aller</u> positiven und negativen Effekte stattfinden. Dabei muss der Zusatznutzen bei Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie bei psychiatrischen Erkrankungen anerkannt werden. Es ist darauf zu achten, dass eine Ablehnung dieser Effekte gleichbedeutend einer Anwendung der IQWiG Methodik (zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens) wäre. In der Vergangenheit hat der G-BA auf diese Methodik nicht abgestellt.</p>	<p>des Unterhautzellgewebes) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Alter bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder Schaden. Insgesamt lässt sich aus den Angaben zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>FAZIT:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF ableiten lässt.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der G-BA keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.
<p>Abwägungsentscheidung von positiven und negativen Effekten intransparent und ohne Berücksichtigung der Patientenperspektive</p> <p>Das IQWiG kommt in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen in Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) zu einem „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“. Wie oben bereits beschrieben, berücksichtigt das IQWiG in der Abwägungsentscheidung dabei mehrere positive Effekte im Bereich Nebenwirkungen nicht.</p> <p>Des Weiteren bleibt die Abwägungsentscheidung, die eine Gewichtung der einzelnen Endpunkte notwendig macht, intransparent. Das IQWiG bemerkt lediglich: <i>„In der Abwägung wiegt der positive Effekt geringen Ausmaßes, der zudem nur in der Subgruppe der Patienten ≥ 40 Jahre besteht, die negativen Effekte nicht auf. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass die negativen Effekte aus den Kategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen bzw. Nebenwirkungen stammen.“</i></p> <p>Die vorgenommene Gewichtung der einzelnen Endpunkte wird dadurch vom IQWiG nicht weiter kommentiert, noch wird erklärt, wie das IQWiG zu dieser Gewichtung gekommen ist. Des Weiteren bleibt unklar, ob und inwieweit das IQWiG bei dieser Gewichtung die Patientenperspektive berücksichtigt hat. Nach Angaben des IQWiG war die regelhaft vorgesehene Einbindung von Patienten nicht erfolgreich, da <i>„keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen“</i> eingingen. Die Gewichtung der Endpunkte</p>	<p>Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zu fehlenden Daten der Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im adjustierten indirekten Vergleich) zum einen eine erhöhte Inzidenz für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse bei insgesamt allerdings niedriger Ereignisrate, zum anderen eine gegenläufige bessere Erholung der Immundefizienz, dargestellt durch eine statistisch signifikant höhere Steigerung der CD4-Zellzahl unter der Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF, bei wiederum keinem statistisch signifikanten Unterschied im Endpunkt virologisches Ansprechen. In Bezug auf die Nebenwirkungen lassen sich desgleichen gegenläufige Effekte feststellen, weshalb sich in der Gesamtbewertung kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF ableiten lässt.</p> <p>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/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fand demnach mutmaßlich ohne die Berücksichtigung der Patientenperspektive bzw. von Patientenpräferenzen statt.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Einbindung der Patientenperspektive ist die Abwägungsentscheidung des IQWiG und die resultierende Gesamtaussage zum Zusatznutzen grundsätzlich zu hinterfragen, da eine nicht sachgerechte Gewichtung der Endpunkte nicht ausgeschlossen werden kann. Ebenso sind Fehleinschätzungen hinsichtlich der Einordnung des „Schwergrades“ von Effekten nicht auszuschließen, die das Gesamturteil beeinflussen. Aus Sicht des vfa sollte die Abwägungsentscheidung zum Zusatznutzen unter Berücksichtigung der kollektiven Patientenperspektive vorgenommen werden.</p>	
<p>Subgruppenunterteilungen mit hohem Risiko falsch positiver Ergebnisse</p> <p>Das IQWiG stellt bei einer Reihe von Subgruppenanalysen Effektmodifikationen auf mehreren Endpunkten fest.</p> <p>Bei Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) handelt es sich dabei um differentielle Effekte des Alters beim Nebenwirkungsendpunkt „psychiatrische Erkrankungen“ sowie der Ethnie beim Endpunkt „SUE“.</p> <p>Bei Fragestellung 3 (vorbehandelte Patienten [ohne Umstellungsindikation]) handelt es sich um differentielle Effekte der Ethnie beim Nebenwirkungsendpunkt „schwere UE (Grad 3-4)“ sowie des Geschlechts beim Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“.</p> <p>Diese Ergebnisse gehen erkennbar in die Gesamtabwägung des Zusatznutzens ein (in Tabelle 18 und Tabelle 30) und führen zu unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen für Männer und Frauen bei vorbehandelten Patienten (ohne Umstellungsindikation).</p> <p>Der vfa sieht die vorgenommenen Subgruppenaufteilungen sehr kri-</p>	<p>Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) SUE</p> <p>Für den Endpunkt SUE ergibt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.</p> <p>Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch) vor. Für Kaukasier ist ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen, für Nicht-Kaukasier hingegen nicht. Einer spezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens nach Ethnie wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>Psychiatrische Erkrankungen</p> <p>Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von EVG/COBI/FCT/TAF.</p> <p>Zusätzlich zeigt sich bei diesem Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patienten ≥ 40 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tisch. Zum einen muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den <i>vermeintlich</i> statistisch signifikanten Tests auf Effektmodifikation um falsch positive Ergebnisse handeln kann und damit eine Zufälligkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der vom IQWiG durchgeführten großen Anzahl von Tests auf Effektmodifikation ohne sinnvolle Korrektur für multiple Vergleiche, werden die berichteten α-Niveaus der Interaktionstests in Fragestellung 1 von $p = 0,084$ (Alter bei psychiatrischen Erkrankungen) und $p = 0,147$ (Ethnie bei SUEs) bzw. in Fragestellung 2 von $p = 0,097$ (Ethnie bei schwere UEs [Grad 3-4]) und $p = 0,038$ (Geschlecht bei Erkrankungen des Nervensystems) nicht gehalten. Die angegebenen p-Werte sind hinsichtlich der Sicherheit der Aussage demnach irreführend. Des Weiteren liefert das IQWiG keine Rationale für die medizinische bzw. pathophysiologische Plausibilität dieser vorliegenden Subgruppeneffekte, die deren Glaubwürdigkeit stützen würden. Darüber hinaus sind Aussagen zu den Subgruppen grundsätzlich unsicher, da Teilstichproben klein sind und die statistische Power reduziert ist (mit höherer Fehlerwahrscheinlichkeit 2ter Art). Aus der Sicht des vfa ist damit die Berücksichtigung dieser Subgruppenergebnisse in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen nicht sachgerecht.</p>	<p>EVG/COBI/FTC/TAF. Für Patienten < 40 Jahre war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Einer altersspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>Fragestellung 3 (vorbehandelte Patienten [ohne Umstellungsindikation])</p> <p>SUE und Schwere UE (Grad 3-4) Für den Endpunkt SUE und schwere UE (Grad 3-4) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0.097$) durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch) vor. Bei kaukasischen Patienten traten schwere UE (Grad 3-4) unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in 8,1 % der eingeschlossenen Patienten auf und unter der Vergleichstherapie bei 12,7 %. Einer spezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens nach Ethnie wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>Erkrankungen des Nervensystems Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor ($p = 0,038$). Bei Männern traten die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UEs „Erkrankungen des Nervensystems“ unter Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in 20,7 % der eingeschlossenen Patienten auf und unter der Fortführung der bisherigen Therapie bei 11,2 %. Für Frauen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.</p> <p>Einer geschlechtsspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>Siehe dazu – Position des G-BA - Stellungnahme MSD Seite 86 Der positive Effekt gilt für Gesamtpopulation, der negative Effekt für die Subpopulation der Männer. Die Aussage auf der Seite 90 der Nutzenbewertung ergibt sich indirekt aus der Darstellung der Datenlage und in den jeweiligen Tabellen.</p>
<p>Studien höchster Evidenzstufe nicht berücksichtigt</p> <p>In der Nutzenbewertung der Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) wurden vom IQWiG die Ergebnisse des späteren Auswertungszeitpunkts 96 Wochen herangezogen. Dies führte dazu, dass die Ergebnisse von 2 der 5 relevanten Studien (292-0102 und 236-0104), für die 48-Wochen-Daten vorlagen, nicht berücksichtigt wurden. Das IQWiG begründet dies damit, dass in der vorliegenden chronischen Indikation die Betrachtung von Langzeitdaten als sinnvoll erachtet wird. Des Weiteren sähe man den nur kleinen Anteil von Patienten an der Gesamtstudienpopulation nicht kritisch (242 Patienten von insgesamt 2693 Patienten).</p> <p>Dieses Vorgehen ist kritisch zu hinterfragen. Zum einen werden dadurch Studien höchster Evidenzstufe ausgeschlossen, die gemäß</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens für a) <u>nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</u> von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs, da direkt vergleichende Studien nicht identifiziert werden konnten. In die Bewertung wurden 5 Studien (3 Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF [GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111] und 2 Studien zu EVF/FTC/TDF [GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104] jeweils gegenüber dem Brückenkomparator Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) eingeschlossen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AM-NutzenV Grundlage der Nutzenbewertung sein sollen. Zum anderen können zusätzliche Daten zu einem früheren Datenschnitt auch zu einer besseren Einschätzung der Aussagesicherheit verwendet werden, zumal das IQWiG selbst die Studiendauer von mind. 48 Wochen in früheren Verfahren als vertretbar und relevant eingestuft hat.</p> <p>Darüber hinaus kann dieses Vorgehen auch zum Verlust der Power der Auswertung führen und damit auf das Ergebnis der Nutzenbewertung Einfluss haben. Insgesamt wäre demnach zumindest eine Darstellung dieser ausgeschlossen Daten zu fordern bzw. eine Kommentierung die sich hinsichtlich der Konsistenz der Datenschnitte äußert.</p>	<p>Bei den Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-292-102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) und 96 Wochen (Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) vor.</p> <p>Bei den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EFV/FTC/TDF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-236-0104 und GS-US-236-0102) und 96 Wochen (Studie GS-US-236-0102) vor.</p> <p>In die Nutzenbewertung gingen primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein, da die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten für diese chronische Indikation als sinnvoll erachtet wird. Der Anteil der dadurch im indirekten Vergleich nicht berücksichtigten Patienten ist jedoch mit ca. 10% relativ klein. Für den adjustierten indirekten Vergleich liegen somit 2 Studien auf der Seite von EVG/COBI/FTC/TAF und 1 Studie auf der Seite von EFV/FTC/TDF vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Genvoya® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid)
Stellungnahme von	<p style="text-align: center;">dagnä</p> <p style="text-align: center;">Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 -0 Fax: 030 – 398 01 93 -20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

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)
<p>In seiner Nutzenbewertung vom 1. April 2016 zur Fixkombination Genvoya® (EVG/COBI/FTC/TAF) sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für nicht vorbehandelte Patienten einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Begründet wird der geringere Nutzen mit statistisch signifikanten Nachteilen bei Aids-definierenden Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen (Systemorganklasse, SOC). Bei vorbehandelten Frauen ohne Umstellungsindikation sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, nicht aber bei vorbehandelten Männern.</p> <p>Bewertung der dagnä:</p> <p>Die Einschätzung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF für therapienaive und vorbehandelte HIV-Infizierte durch das IQWiG lässt aus Sicht der Sicht der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (dagnä) relevante Erkenntnisse aus randomisierten klinischen Studien unberücksichtigt:</p> <p>Die Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®) wird seit Anfang des Jahres 2016 sowohl vorbehandelten als auch therapienaiven Patienten mit chronischer HIV-Infektion verschrieben. Gegenüber der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>alten, seit 2013 zugelassenen Kombination aus EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®) wurde Tenofovir-Disoproxyl-Fumarat (TDF) durch Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF) ersetzt. TDF ist die in Deutschland aktuell meistverschriebene antiretrovirale Substanz und Bestandteil zahlreicher Kombinationstherapien. Wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen von TDF sind eine potentielle Nephrotoxizität und eine Abnahme der Knochendichte mit den Folgen einer Osteopenie, Osteomalazie und Osteoporose. Beide unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind kumulativ, so dass das potentielle Risiko durch den jahre- bis jahrzehntelangen Einsatz antiretroviraler Substanzen derzeit nicht abzuschätzen ist. Es ist angesichts der alternden Population chronisch infizierter HIV-Patienten damit zu rechnen, dass potentielle Langzeittoxizitäten in den kommenden Jahren erheblich an Bedeutung gewinnen werden. Die nun erstmalig erhältliche neue Tenofovir-Prodrug TAF wird im Gegensatz zu TDF erst intrazellulär und nicht schon im Plasma zu Tenofovir umgewandelt. Hieraus resultiert eine erheblich geringere systemische Exposition von Tenofovir und seiner Metabolite (10 mg TAF statt 245 mg TDF bei oraler Einnahme); die Plasmakonzentration von Tenofovir um ca. 90% niedriger, bei gleicher antiviraler Wirksamkeit. TAF ist im Gegensatz zu TDF kein Substrat renaler Tubulustransportsysteme. Somit ist nicht mit einer intrazellulären Akkumulation in den Zellen des proximalen Nierentubulus zu rechnen und die Substanz kann sogar selbst bei einer bestehenden schweren Niereninsuffizienz ohne Dosismodifikation gegeben werden.</p> <p>In zwei doppelblind randomisierten Phase-III-Studien, in denen insge-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>samt 1.733 antiretroviral-naive Patienten zu EVG/COBI/FTC jeweils entweder TAF oder TDF erhalten hatten, war die virale Ansprechrate nach 96 Wochen in beiden Armen vergleichbar; die Nicht-Unterlegenheit wurde somit bewiesen. Mit TAF wurden signifikant weniger Auswirkungen auf die Knochendichte und auf renale Parameter wie Proteinurie, Albuminurie und tubuläre Proteinurie gesehen (Sax 2015, Wohl 2016). Diese positiven Effekte wurden auch in einer großen randomisierten Studie an vorbehandelten Patienten beobachtet, die von verschiedenen TDF-basierten Regimen auf EVG/COBI/FTC/TAF gewechselt waren (Mills 2016). In einer weiteren prospektiv-kontrollierten Studie, in der 242 Patienten mit milden bis moderaten Nierenfunktionsstörungen (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 30-69 mL/min) und virologischer Suppression auf EVG/COBI/FTC/TAF wechselten, kam es zu keinen negativen Veränderungen der Nierenfunktion. Im Gegenteil, die pathologische Eiweißausscheidung im Urin (Proteinurie, Albuminurie) und Knochendichte verbesserten sich auch hier (Pozniak 2016).</p>	
<p>Diese Daten sprechen nach Auffassung der dagnä eindeutig für ein verbessertes Sicherheitsprofil von TAF hinsichtlich renaler und ossärer Komplikationen, und zwar sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten.</p> <p>Bereits wenige Wochen nach Zulassung hat EVG/COBI/FTC/TAF in der Praxis in Deutschland die bisherige Fixkombination EVG/COBI/FTC/TDF weitgehend abgelöst. Fast alle Behandler wechseln das Präparat bei ihren Patienten im Rahmen von Routine-Besuchen. Der aktuelle Preis beider Fixkombinationen ist der Gleiche,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unter allen Fixkombinationen sind beide die günstigsten. Der Preis aller leitlinienempfohlenen Proteaseinhibitor-basierten Therapieregime liegt deutlich über dem von EVG/COBI/FTC/TAF. Darüber verfügen TAF-basierten Regimen über weitere Wirtschaftlichkeitspotenziale, da ein renales Monitoring unter TAF weniger strikt erforderlich ist als unter TDF. Bemerkenswert bleibt, dass in einer früheren Stellungnahme des IQWiG zu Stribild® (EVG/COBI/FTC/TDF) gerade auch aufgrund der renalen Problematik argumentiert wurde, dass diese Fixkombination einen geringeren Nutzen gegenüber der Vergleichstherapie bestehend aus EFV/FTC/TDF habe. Aus der Sicht der dagnä stellt EVG/COBI/FTC/TAF diesbezüglich eine klinisch relevante Verbesserung dar.</p> <p>Vor dem Hintergrund einer wahrscheinlich annähernd normalen Lebenserwartung und einer weiterhin für chronisch HIV-infizierte Patienten unrealistischen Chance auf eine Heilung, werden die meisten Patienten mehrere Jahrzehnte behandelt werden müssen. Schon allein aufgrund der niedrigeren Dosis mit einem signifikant verbesserten Nebenwirkungsprofil handelt es sich bei der Einführung von TAF aus der Sicht der dagnä um einen erheblichen Fortschritt inklusiv eines entsprechenden Zusatznutzens. Es ist nach Meinung der dagnä damit zu rechnen, dass TAF auch in sämtlichen anderen TDF-haltigen Kombinationen diese Substanz ablösen wird.</p> <p>Hinsichtlich der erhöhten Inzidenz Aids-definierender Ereignisse in mindestens zwei Studien zu Elvitegravir (sowohl unter EVG/COBI/FTC/TDF als auch unter EVG/COBI/FTC/TTAF) - für das</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>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.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG ein Argument für einen geringeren Nutzen bei nicht-vorbehandelten Patienten - besteht nach Meinung der dagnä weiterhin Klärungsbedarf.</p> <p>Angesichts eines vergleichbaren virologischen Ansprechens und teilweise der sogar besseren Immunrestitution in den Studien ist ein pathophysiologisch begründbarer negativer Effekt auf klinische Ereignisse durch EVG/COBI/FTC/TAF nicht zu erwarten. Die Klärung wäre dennoch wichtig, auch weil das IQWiG gerade auch aus den wenigen beobachteten Ereignissen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.</p> <p>Der Effekt auf den klinischen Endpunkt Aids wird vom IQWiG für maßgeblich erachtet. Die dagnä weist darauf hin, dass keine der vorliegenden Studien hinsichtlich klinischer Endpunkte gepowert war. Angesichts der sehr niedrigen Inzidenz Aids-definierender Ereignisse unter antiretroviraler Therapie sind heutzutage Therapiestudien mit klinischen Endpunkten nicht mehr realisierbar. Von Interesse sind dennoch insbesondere Art, Kontext und Zeitpunkt des Auftretens dieser Erkrankungen.</p> <p>Als Argument für die notwendige weitere Analyse dieser wenigen, jedoch klinisch relevanten Ereignisse, seien hier die nicht immer suffizien-</p>	<p>Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende 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.</p> <p>Gemäß der CDC-Definition¹ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/μl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.</p> <p>Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen 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</p> <p>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-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrestitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.</p>

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.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten Angaben der Prüfarzte genannt. So sind drei der Aids definierenden Ereignisse mit Gewichtsverlust (x2) und „Aids“ angegeben. Hieraus lassen sich keinerlei Schlussfolgerungen ableiten. Einige Aids-definierende Erkrankungen wie Kaposi-Sarkome oder Herpes-Erkrankungen können kurz nach Einleitung der antiretroviralen Therapie im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) auftreten oder sich verschlechtern, ohne dass von einem tatsächlichen Therapieversagen im eigentlichen Sinne gesprochen werden kann.</p> <p>Abschließende Bewertung:</p> <p>Zusammenfassend ist die dagnä der Meinung, dass sich entgegen der Nutzenbewertung des IQWiG für EVG/COBI/FTC/TAF Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben. Dies begründet sich in erster Linie durch das verbesserte Sicherheitsprofil.</p>	<p>Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.</p> <p>Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.</p> <p>Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus³. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für das virologische Ansprechen durch den verwendeten Snapshot-Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit Verwendung anderer Algorithmen (Varianten Missing = Failure und Missing = Excluded) betrachtet. Diese zeigen im adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen In den Studienunterlagen waren für alle eingeschlossenen Studien Ergebnisse der Analysen Missing = Failure und Missing = Excluded verfügbar. Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus als auch in den Sensitivitätsanalysen)</p>

³ Tabellarische Darstellung: siehe Beschluss

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. A Randomized, Double-Blind comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 Treatment: Week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 Jan 29. [Epub ahead of print]
2. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-15.
3. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:43-52.
4. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71:530-7.

5.5 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.

Datum	21.04.2016
Stellungnahme zu	IQWiG-Bericht Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Geschäftsstelle: Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg – ICH Grindelallee 35 20146 Hamburg 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. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
114	<p>Anmerkung:</p> <p>Ein wichtiger Grund für die Einschätzung des IQWiG, einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF zu konstatieren, resultiert aus der Bewertung der Endpunkte „AIDS-definierendes Ereignis“.</p> <p>Wie schon in unserer Stellungnahme zu EVG/COBI/FTC/TDF vom 24.09.2013 ausgeführt, hält die DAIG eine detaillierte Prüfung/Validierung der Endpunkte und ggf. klinische Abwägung für essenziell, wenn in Zulassungsstudien AIDS-definierende Ereignisse bzw. Ungleichgewichte solcher Ereignisse zwischen den Vergleichsarmen dokumentiert werden. Leider sind entsprechende Informationen zu den Validierungen der dokumentierten AIDS-Ereignisse aus dem Dossier des pU nicht zu entnehmen, jedoch weist das IQWiG auf Seite 115 darauf hin, dass die AIDS-Ereignisse durch eine medizinischen Monitor <u>oder</u> ein Clinical Endpoint Committee erhoben wurden. Beiden Varianten sind nach unserer Einschätzung nicht gleichwertig anzusehen und könnten eine Verzerrung begründen, wenn sie in den zu vergleichenden Studien unterschiedlich zum Einsatz kamen.</p> <p>Die adäquate Berücksichtigung klinischer Endpunkte wird für das Verfahren der Nutzenbewertung zu einer gewissen Herausforderung. Wir hoffen, dass die pU im Bereich der HIV-Medizin die Not-</p>	<p>Siehe Ausführungen in Tragenden Gründen Seite 6 und folgende Seite sowie die Position des G-BA zu der Bewertung des Endpunktes „AIDS-definierendes Ereignis“ in den Stellungnahmen von z.B. Glilead Sciences GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH.</p>

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)
	<p>wendigkeit und den Wert der sorgfältigen Erfassung von klinischen Endpunkten in Studien erkennen und künftig bessere Daten zur Verfügung stellen werden.</p> <p>Bei der Einschätzung der Diagnose „AIDS“ als patientenrelevanter Endpunkt in Studien ergeben sich aus unserer Sicht drei Herausforderungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AIDS Diagnosesicherung und –bedeutung bei Patienten unter einer ART 2. Auftreten von AIDS-Ereignissen zwischen Studieneinschluss und Therapiebeginn bzw. zeitnah nach Therapiebeginn 3. AIDS-Manifestation/-Verschlechterung als Ausdruck eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) <p>Zu 1) AIDS ist eine syndromale Erkrankung und umfasst verschiedene Manifestationen und klinische Schweregrade definierter Erkrankungen. Die zuletzt 2008 revidierte CDC Klassifikation benennt klinische Manifestationen und Laborwerte für das Stadium AIDS. Ziel der CDC Klassifikation ist ausdrücklich ihre Anwendung im Public Health Bereich und nicht als Leitlinie zur Diagnosestellung oder als Basis für klinische Entscheidungen am Patienten [1]. Dennoch kann die Klassifikation in anderen Zusammenhängen genutzt werden, um klinische Manifestationen in Studien zu definieren und erfassen. Erstmals wurden 1993 Helferzellen (Gesamtzahlen</p>	<p>Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) 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“.</p> <p>Zur Beurteilung der Morbidität der hier zu betrachtenden HIV-infizierten Patienten wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ergänzend dazu werden für die Bewertung die Ergebnisse zu den ausreichend validen Surrogatparametern „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ herangezogen.</p> <p>AIDS-definierende Ereignisse</p> <p>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,</p>

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)
116, 2. Absatz	<p><200/µl oder Prozentzahlen <14%) in der CDC Klassifikation berücksichtigt [2]. Ein <u>Nadir</u> der Helferzellen von <200/µl wurde dabei als AIDS klassifiziert, um die Faldefinition für die Meldung von AIDS-Fällen in der <i>Surveillance</i> der USA zu erleichtern (Expanded AIDS Surveillance Case Definition). Das mag einer der Gründe dafür sein, dass die EMA zwar die genaue Erfassung und den Bericht HIV-assoziiertes und AIDS-definierendes klinischer Ereignisse im Rahmen klinischer Studien empfiehlt, nicht jedoch die Definition „Helferzellen <200/µl“ als AIDS Ereignis berücksichtigt (CDC A3, B3). Wir halten diese Einschätzung der EMA für überzeugend. Auch die deutsch-österreichischen Leitlinien berücksichtigen den Abfall der Helferzellen <200/µl nicht als Ausdruck eines Therapie-sagens, sondern nur für die Abschätzung der Indikation für den Therapiebeginn.</p> <p>Die CDC-Klassifikation „C“ besteht für Patienten lebenslang, auch wenn die klinische Voraussetzungen nicht mehr vorliegen sollten oder die Helferzellzahlen sich gebessert haben. Das bedeutet z.B., dass ein Patient mit Helferzellen > 200/µl bei Einschluss in eine Studie bereits als CDC „C“ klassifiziert sein könnte bzw. müsste, wenn denn seine Helferzellen zuvor < 200/µl waren. Ein erneuter</p>	<p>Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.</p> <p>Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende 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.</p> <p>Gemäß der CDC-Definition¹ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/µl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.</p> <p>Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen 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</p> <p>Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge</p>

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.

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)
114	<p>Abfall <200/µl wäre demnach nicht als Verschlechterung zu klassifizieren. Gleiches gilt für klinische AIDS Ereignisse. Wenn z.B. ein Patient mit einer <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie später ein weiteres AIDS-Ereignis erleidet, bleibt die Klassifikation CDC C unverändert, obwohl es dem Patienten klinisch deutlich schlechter gehen kann. Daraus wird deutlich, dass die Anwendung der CDC Klassifikation nicht für die Beurteilung eines Therapieerfolges entwickelt wurde. Dies gilt insbesondere für die Diagnose AIDS aus der CDC Klasse A3 und B3. Wie valide die Diagnose AIDS (CDC C, A3, B3) der Patienten vor Studieneinschluss erhoben und bei Studieneinschluss berücksichtigt wurden, lässt sich nach dem Dossier des pU nicht einschätzen.</p> <p>Daraus ergibt sich, dass die vom IQWiG auf Seite 114, 3. Absatz geäußerte pauschale Stellungnahme „Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, den Ausbruch von AIDS zu verhindern“ differenzierter betrachtet werden sollte. Nicht jede antiretrovirale Therapie hat das Ziel, den Ausbruch von AIDS zu verhindern, da andernfalls Patienten mit AIDS nicht mehr erfolgreich behandelt werden könnten. Jede antiretrovirale Therapie hat das Ziel, das Fortschreiten des Immundefekts zum Stadium AIDS zu verhindern. Die HIV-Therapie soll aber ggf. auch das Auftreten von AIDS-Rezidiven, erstmaligen klinischen AIDS-Ereignissen und anderen HIV-assoziierten Erkrankungen verhindern. Aus den Daten der START Studie [3] ist deutlich geworden, dass AIDS-definierende Ereignisse bei Helferzellzahlen >500/µl zu erwarten sind und dass die antivirale Therapie</p>	<p>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-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.</p>

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)
115	<p>klinisch vorteilhafte Effekte haben kann, die durch die CD4 Helferzellen als Surrogat für einen Immundefekt nicht ausreichend abgebildet werden. So wurden in der START Studie auch schwerwiegende nicht-AIDS definierende Ereignisse durch die antiretrovirale Therapie (u.a. nicht AIDS-definierende Tumore) signifikant verhindert [1].</p> <p>Das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen ist nicht unmittelbar als Therapieversagen einer ART zu werten, sondern kann lediglich Ausdruck einer verzögerten klinischen Effektivität sein. Andernfalls wären Therapieumstellung/-erweiterung als Reaktion auf ein Therapieversagen zu erwarten, was aber auch in den hier zu bewertenden Studien kaum der Fall war.</p> <p>Die Einschätzung eines medikamentösen Therapieversagens beim Auftreten von klinischen (AIDS-)Ereignissen geschieht stets unter Berücksichtigung der HI-Viruslast und weiterer patientenindividueller klinischer Parameter. Sollte die HI-Viruslast zum Zeitpunkt des Ereignisses unterhalb der Nachweisgrenze liegen, ist nicht von einem medikamentösen Therapieversagen auszugehen und die Therapie wird in der Regel unverändert fortgesetzt.</p> <p>Wir empfehlen, dass AIDS-Ereignisse in klinischen Studien bevorzugt durch ein unabhängiges Clinical Endpoint Committee bewertet und nach CDC-Kriterien klassifiziert werden. Dazu sollte die Erfassung nicht indirekt über UE, sondern aus einem Katalog dezidierter (AIDS-)Diagnosen erfolgen. So ist z.B. die Diagnose „chronische</p>	

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. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ulzera durch Herpes simplex über mehr als 4 Wochen“ eine nachvollziehbare AIDS-Diagnose, nicht aber die Diagnose „Herpes simplex Infektion“ (vgl. Studie G292-011 Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 311, Tabelle 4-131).</p> <p>Zu 2) Inzidente AIDS-Ereignisse oder Verschlechterungen prävalenter AIDS-Manifestationen müssen in klinischen Studien sorgsam erhoben, zeitnah und kompetent verifiziert und am besten standardisiert dokumentiert werden. Die Zuordnung von inzidenten AIDS-Ereignissen zwischen Studieneinschluss und Therapiebeginn als therapieassoziiert oder gar als Therapieversagen ist zumindest zweifelhaft, da selbstverständlich mit der ersten Tabletteneinnahme nicht von der vollen Wirksamkeit einer Therapie ausgegangen werden kann. Ab welchem Zeitpunkt klinische Ereignisse als therapeutisches Versagen bewertet werden können, lässt sich pauschal nicht sagen, da, wie oben ausgeführt, noch andere klinische Parameter beurteilt werden sollten. Die vom pU hier angesetzten 2 Monate nach Beginn einer Therapie sind nachvollziehbar, dennoch aber arbiträr und durch keine Daten zu belegen. Wir möchten betonen, dass diese klinischen Ereignisse in den vorliegenden Studien nur selten beobachtet wurden und damit der Gefahr einer nichtzufälligen Verteilung unterliegen. Darüber hinaus sind auch solche Ereignisse über UE erfasst worden aber teilweise nicht nachvollziehbar dokumentiert (vgl. Studie G292-011, Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 311, Tabelle 4-131). Der Patient 0986-559, hat eine Herpes simplex Infektion von weniger als 4 Wochen</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Zur „AIDS-definierenden Ereignissen“ wird auf die Kommentierung auf S. 159 ff. verwiesen.</p>

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)
116, 3. Absatz	<p>Dauer mit einem Beginn vor Medikamenteneinnahme und dem Schweregrad 1. Damit erfüllt die Diagnose nicht die Kriterien einer AIDS-Erkrankung, ist nicht therapieassoziiert und durch den Schweregrad 1 nicht als Verschlechterung zu werten. Wir sehen es nicht als unserer Aufgabe an, die Einzelfälle der Studienteilnehmer zu kommentieren, möchten aber beispielhaft auf eine schwer nachvollziehbare Dokumentation hinweisen. Zusammengefasst halten wir eine Einordnung eines inzidenten AIDS-Ereignisses zwischen Studieneinschluss und Therapiebeginn als therapieassoziiert für fragwürdig. Die Bewertung von AIDS Ereignissen nach Therapiebeginn erfordert darüber hinaus eine besondere klinische Expertise.</p> <p>Zu 3) Wenn schon die Diagnose von AIDS-Ereignissen in klinischen Studien eine besondere Herausforderung darstellen kann, gilt dies insbesondere für die Diagnose eines Immunkonstitutions-syndroms (IRIS). Hierzu haben wir uns ebenfalls in unserer Stellungnahme zu EVG/COBI/FTC/TDF vom 24.09.2013 geäußert und stimmen der Einschätzung des IQWiG (Seite 116) prinzipiell zu, dass eine retrospektive Einschätzung von als AIDS-klassifizierten Ereignissen als IRIS nicht pauschal möglich ist und ergebnisgesteuert sein könnte. Genau wie mögliche AIDS-Ereignisse, sollten IRIS Manifestationen verblindet durch ein Clinical Endpoint Committee bewertet werden. Hierzu sollte anhand definierter Kriterien vorgegangen werden [4].</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Zur „AIDS-definierenden Ereignissen“ wird auf die Kommentierung auf S. 159 ff. verwiesen.</p>

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. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IRIS Manifestationen sind auch später als 8 Wochen nach Therapiebeginn nicht ausgeschlossen. Dennoch könnten die als AIDS klassifizierten Ereignisse in den vorliegenden Studien durch IRIS-Manifestationen hervorgerufen werden und wären in diesem Fall kein Ausdruck eines Therapieversagens.</p>	

Literaturverzeichnis

1. CDC. 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. MMWR, 2008; 57(RR10);1-8. (verfügbar unter: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm>)
2. 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). (verfügbar unter: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>)
3. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795-807
4. AIDS Clinical Trials Group (ACTG), Immune Reconstitution Inflammation Syndrome (IRIS) Case Definitions. (verfügbar unter: https://actgnetwork.org/IRIS_Case_Definitions)

5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Genvoya®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

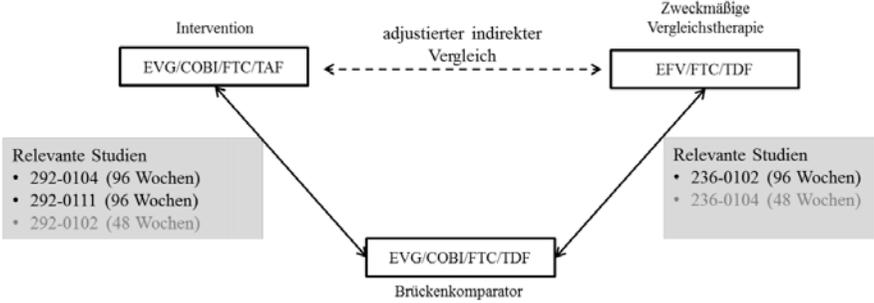
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Das bewertete Arzneimittel EVG/COBI/FTC/TAF ist eine Fixkombination aus Elvitegravir (Integraseinhibitor), Cobicistat (Booster), Emtricitabin (Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor) und Tenofoviralfenamid (Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor) und wird unter dem Handelsnamen Genvoya[®] geführt. [1]</p> <p>Das IQWiG kategorisiert seine Nutzenbewertung in die folgenden vier Subpopulationen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene2. Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche3. Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene4. Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH (im Folgenden „Janssen“ genannt)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Modul 4 S. 187</p> <p>IQWiG S. 97</p> <p>S. 76</p>	<p>Subpopulation 1: Adjustierter indirekter Vergleich</p> <p>Im Nutzendossier wird für Subpopulation 1, die antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen, ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, dessen Struktur folgende Abbildung zusammenfasst:</p>  <p style="text-align: right;">Quelle: [2]</p> <p>Gilead berücksichtigt dafür sowohl die Daten aus den zugrundeliegenden Studien zum Zeitpunkt von 48 Wochen, als auch zu 96 Wochen. [3] Dem widerspricht das IQWiG und schließt in seiner Bewertung lediglich Daten zu 96 Wochen für eigene Berechnungen zum adjustierten indirekten Vergleich ein. [2]</p> <p>Janssen schließt sich der Argumentation von Gilead an und hält es ebenfalls für erforderlich, beide Auswertungszeitpunkte im Kontext zu betrachten. Den Erläuterungen zur besonderen klinischen Relevanz der 48 Wochen Daten und des FDA Snapshot-Algorithmus</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens für <i>nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</i> von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs, da direkt vergleichende Studien nicht identifiziert werden konnten. In die Bewertung wurden 5 Studien (3 Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF [GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111] und 2 Studien zu EVF/FTC/TDF [GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104] jeweils gegenüber dem Brückenkomparator Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) eingeschlossen.</p> <p>Bei den Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-292-102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) und 96 Wochen (Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) vor.</p> <p>Bei den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EFV/FTC/TDF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien GS-US-236-0104 und GS-US-236-0102) und 96 Wochen (Studie GS-US-236-0102) vor.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH (im Folgenden „Janssen“ genannt)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12	<p>insbesondere für den Endpunkt virologischen Ansprechens wird gefolgt [3]. Ein Ausschluss von 48 Wochen Daten ist nicht nachvollziehbar und verringert die Informationen, die in die Evidenzbetrachtung einbezogen werden.</p> <p>Hinzu kommt, dass die EMA eine Studiendauer von 48 Wochen als ausreichend für eine Aussage zur Wirksamkeit einschätzt. [4]</p> <p>Der Ausschluss der Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen ist nach der post-hoc durchgeführten Sensitivitätsanalyse und den genannten Gründen der Robustheit nicht nachvollziehbar. Daher unterstützt Janssen die Betrachtung der Endpunkte zu beiden Auswertungszeitpunkten durch den G-BA.</p>	<p>In die Nutzenbewertung gingen primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein, da die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten für diese chronische Indikation als sinnvoll erachtet wird. Der Anteil der dadurch im indirekten Vergleich nicht berücksichtigten Patienten ist jedoch mit ca. 10% relativ klein. Für den adjustierten indirekten Vergleich liegen somit 2 Studien auf der Seite von EVG/COBI/FTC/TAF und 1 Studie auf der Seite von EFV/FTC/TDF vor.</p>
	<p>Subpopulationen 2 & 4: Studien bei Jugendlichen mit HIV</p> <p>EVG/COBI/FTC/TAF ist auch für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. In der vorliegenden Nutzenbewertung legt Gilead als Datengrundlage für die entsprechenden Subpopulationen 2 und 4 die einarmige, offene Phase II/III-Studie GS-US-292-0106 vor, welche als primären Endpunkt die virologische Wirksamkeit zu Woche 24 untersucht. [3]</p> <p>Weder Gilead noch das IQWiG ziehen diese Studie zur Bewertung hinsichtlich eines Zusatznutzens heran. An dieser Stelle sei auf die Einschätzung der EMA zu klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit HIV hingewiesen.</p> <p>Die EMA hebt die Bedeutung der Generierung von Daten wie folgt hervor:</p> <p><i>However, at least non-comparative data in children on the</i></p>	<p>Für die Patientenpopulation der nicht antiretroviral vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren wurde die einarmige und unkontrollierte Studie GS-US-292-0106 vorgelegt. Aufgrund des Studiendesigns (einarmiges Studiendesign, keine zweckmäßige Vergleichstherapie) und der damit einhergehenden geringen Aussagekraft lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Für diese Patientengruppe liegen keine relevanten Daten für den Vergleich von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin vor.</p> <p>(Tragende Gründe Seite 10 und folgende Seite sowie Addendum A16-27 vom 27.05.2016 zur Nutzenbewertung des IQWiG)</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH (im Folgenden „Janssen“ genannt)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher wurde hier die kombinierte Phase-II/III-Studie GS-US-292-0106 durchgeführt, um die Fragen nach Wirksamkeit, Dosierung und Dauer der Behandlung in einer Studie erfassen zu können. Somit wird auch die benötigte Anzahl an Kindern und Jugendlichen reduziert, die in einer experimentellen Situation behandelt werden.</p> <p>Nach Auffassung von Janssen sollte die Bewertung einer Therapie in dieser speziellen, wenn auch sehr kleinen, Patientenpopulation unter Berücksichtigung aller verfügbaren Erkenntnisse erfolgen. Die von Gilead durchgeführte Studie zu EVG/COBI/FTC/TAF GS-US-292-0106 entspricht diesen populationsspezifischen Anforderungen und sollte daher zumindest eine ergänzende Rolle in der Nutzenbewertung spielen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 1*. 2016 20.04.2016]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1315/2016-01-01_Modul%201_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovirafenamid.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2016 20.04.2016]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1319/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Elvitegravir-Kombi.pdf.
3. Gilead Sciences GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4*. 2016 20.04.2016]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1318/2016-01-01_Modul4A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovirafenamid.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection*. 2008 20.04.2016]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf.
5. European Medicinal Agency (EMA). *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection - DRAFT*. 2013 20.04.2016]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf.

5.7 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	22. April 2016
Stellungnahme zu	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya®)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basierend auf der vom IQWiG gewählten Einteilung der Populationen, nimmt ViiV Healthcare wie folgt Stellung:</p> <p>Dolutegravir in Kombination mit zwei Nukleosid-/ Nukleotidanaloga als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten</p> <p>Aus Sicht von ViiV Healthcare sollte aufgrund aktueller Anpassungen der deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Efavirenz nicht mehr Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sein. Nun gehört Efavirenz nicht mehr zu den empfohlenen Therapien bei nicht-vorbehandelten Patienten sondern wird nur noch als alternative Therapie in definierten Therapiesituationen in Betracht gezogen. Dies nimmt ViiV Healthcare zum Anlass die ZVT der nicht-vorbehandelten Population erneut anhand der vier Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 2 VerfO herzuleiten:</p> <ol style="list-style-type: none">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.	<p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Ad 1 Für die Behandlung von HIV-infizierten nicht-vorbehandelten Patienten stehen in Deutschland eine Reihe von Wirkstoffen aus vier Klassen zur Verfügung (siehe Tabelle 1). Die Fachinformationen der einzelnen Präparate sind dabei zu berücksichtigen.</p> <p>Tabelle 1: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe für die nicht-vorbehandelte Population (¹Merck 2016; ²Janssen-Cilag international NV 2014; ³Gilead Sciences GmbH 2016; ⁴ViiV Healthcare GmbH 2016; ⁵Gilead Sciences GmbH 2015; ⁶Merck 2014; ⁷AbbVie Ltd 2015; ⁸ViiV Healthcare GmbH 2016; ⁹Janssen-Cilag international NV 2014; ¹⁰ViiV Healthcare GmbH 2015; ¹¹Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA 2016; ¹²Gilead Sciences GmbH 2016; ¹³Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA 2016; ¹⁴ViiV Healthcare GmbH 2015; ¹⁵ViiV Healthcare GmbH 2015; ¹⁶ViiV Healthcare GmbH 2016; ¹⁷Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA 2014; ¹⁸Roche Registration Limited 2012; ¹⁹Boehringer Ingelheim International GmbH 2016; ²⁰Gilead Sciences GmbH 2016; ²¹Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA 2016)</p> <table border="1" data-bbox="138 1161 1099 1383"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 1161 651 1209">- Wirkstoffklasse</th> <th data-bbox="651 1161 1099 1209">- Wirkstoffen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="138 1209 651 1257" rowspan="5">- Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)</td> <td data-bbox="651 1209 1099 1257">- Abacavir</td> </tr> <tr> <td data-bbox="651 1257 1099 1289">- Lamivudin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="651 1289 1099 1321">- Tenofoviridisoproxil</td> </tr> <tr> <td data-bbox="651 1321 1099 1353">- Tenofovir-Alafenamid*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="651 1353 1099 1383">- Emtricitabin</td> </tr> </tbody> </table>	- Wirkstoffklasse	- Wirkstoffen	- Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)	- Abacavir	- Lamivudin	- Tenofoviridisoproxil	- Tenofovir-Alafenamid*	- Emtricitabin	
- Wirkstoffklasse	- Wirkstoffen								
- Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)	- Abacavir								
	- Lamivudin								
	- Tenofoviridisoproxil								
	- Tenofovir-Alafenamid*								
	- Emtricitabin								

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Didanosin	
	- Stavudin	
	- Zidovudin	
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	- Efavirenz	
	- Nevirapin	
	- Rilpivirin	
- Proteaseinhibitoren (PI)	- Atazanavir	
	- Darunavir	
	- Fosamprenavir	
	- Indinavir	
	- Lopinavir	
	- Saquinavir	
	- Nelfinavir	
	- Ritonavir	
- Integraseinhibitoren (INI)	- Dolutegravir	
	- Raltegravir	
	- Elvitegravir**	
<p><i>*Nur in einer Kombinationstablette mit FTC und Elvitegravir/Cobicistat verfügbar; **Als Einzelsubstanz in Deutschland nicht verfügbar (Kombinationspräparate Stribild®: EVG/c/FTC/TDF; oder Genvoya®: EVG/c/FTC/TAF)</i></p> <p>Maraviroc und Enfuvirtid sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen und daher an dieser Stelle nicht aufgeführt.</p> <p>Die drei in der Tabelle grau hinterlegten Substanzen besitzen lediglich eine eingeschränkte Zulassung in der nicht-vorbehandelten Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Didanosin und Stavudin sind nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. • Rilpivirin ist nur für nicht-vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zugelassen. Patienten 		

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten über 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wiesen ein höheres Risiko eines virologischen Versagens gegenüber Efavirenz auf. (22Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012)</p> <p>Präparate mit derartigen Indikationseinschränkungen in der nicht-vorbehandelten Population sollten aus Sicht von ViiV Healthcare nicht als ZVT für diese Population ausgewählt werden.</p> <p>Ad 2 Für die Behandlung von HIV-Infizierten kommt keine nicht medikamentöse Therapie in Frage.</p> <p>Ad 3 Für die Behandlung von HIV-Infizierten liegen folgende abgeschlossene G-BA Beschlüsse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die Population der nicht-vorbehandelten Patienten vor, zu:</p> <ul style="list-style-type: none">• Edurant®, Einzelsubstanz Rilpivirin, zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln 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. Es wurde ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. (22Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012)• Eviplera®, fixe Kombination aus Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil ist zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>assoziiert sind. Es wurde ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die nicht-vorbehandelte Population festgestellt. ⁽²³⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012)</p> <ul style="list-style-type: none">• Stribild®, fixe Kombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, zugelassen 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. Ein Zusatznutzen konnte für nicht-vorbehandelte Patienten nicht belegt werden. ⁽²⁴⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)• Tivicay®, Einzelsubstanz Dolutegravir, zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. Es wurde ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für nicht antiretroviral vorbehandelte Erwachsene festgestellt. ⁽²⁵⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014)• Triumeq®, fixe Kombination aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Es wurde ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Population der nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene festgestellt. ⁽²⁶⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015) <p>Insgesamt lässt sich für die nicht-vorbehandelte Population festhalten,</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass nur zwei Wirkstoffe (Dolutegravir und Rilpivirin) einen Zusatznutzen zeigen konnten: Rilpivirin + 2 NRTIs einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen, Dolutegravir einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da es sich hierbei um ein vergleichbares Studienkollektiv, ein sehr ähnliches Studiendesign und um die gleiche ZVT handelt, kann darauf geschlossen werden, dass die Nutzenbewertungen in Relation gesetzt werden können und Dolutegravir einen höheren Zusatznutzen als Rilpivirin hat.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse bisheriger Nutzenbewertungen (Ad 3), bei denen Dolutegravir den höchsten patientenrelevanten Zusatznutzen durch den G-BA bescheinigt bekommen hat, ergibt sich aus Sicht von ViiV Healthcare Dolutegravir in der Konsequenz dieses Kriterium als ZVT.</p> <p>Ad 4 Nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnis, der sich primär in Leitlinien, aktuellem Stand der Evidenz und im deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt, hat Dolutegravir eine bevorzugte Rolle.</p> <p><u>4.1 Leitlinien</u></p> <p>Heute wird Dolutegravir in Kombination mit 2NRTIs in allen relevanten Leitlinien empfohlen:</p> <p>4.1.1. Deutsch-österreichische Leitlinien</p> <p>Die deutsch-österreichischen Leitlinien, die gerade aktualisiert worden sind, empfehlen für die Erstlinientherapie nach wie vor die Kombination von 2 NRTIs mit einer Reihe zugelassener Substanzen aus den Sub-</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>stanzklassen INI, PI/r und NNRTI (Abb. 1).</p> <div data-bbox="159 443 1079 1038" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #cccccc;"> <th style="width: 50%; padding: 5px;">Kombinationspartner 1</th> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 40%; padding: 5px;">Kombinationspartner 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <p>Nukleosid-/ Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 2em;">+</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r </td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abb. 1: Empfohlene und alternative Kombinationen zur Initialtherapie der HIV-Infektion (2015) (²⁷Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG), Österreichische EIDS-Gesellschaft (ÖAIG) 2016)</p> <p>Die wesentlichen Änderungen der deutsch-österreichischen-Leitlinie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elvitegravir/c (+TDF/FTC) und Lopinavir/r sind jetzt nur noch alternative Kombinationspartner • Die bisherige alternative PI Fosamprenavir/r ist ganz entfallen. • Es sind nur noch 6 Therapieregime empfohlen, wovon 50% INI- 	Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2	<p>Nukleosid-/ Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r 	
Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2					
<p>Nukleosid-/ Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r 					

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>basiert sind.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die bisher an dritter Stelle (hinter NNRTI und PI) genannte Substanzklasse INI steht nun an erster Stelle der sogenannten Kombinationspartner 2.• Nach der Neuordnung der Substanzen bzw. Substanzklassen in den deutsch-österreichischen Leitlinien steht Dolutegravir nun an erster Stelle der sogenannten Kombinationspartner 2. <p>4.1.2. Europäische Leitlinien</p> <p>In den europäischen Leitlinien (EACS-Guidelines) ist eine Kombination aus Efavirenz + 2 NRTIs bereits seit Oktober 2015 kein empfohlenes Regime mehr sondern nur noch ein Alternativregime. INI-basierte (4 von insgesamt 6 empfohlenen) Kombinationstherapien bilden in dieser Leitlinie den Schwerpunkt. Nur für Dolutegravir werden zwei Kombinationsregime empfohlen. (²⁸European AIDS Clinical Society (EACS) 2015).</p> <p>4.1.3. Amerikanische DHHS-Leitlinien</p> <p>Die amerikanischen DHHS-Leitlinien empfehlen für die Ersttherapie seit Januar 2016 nur noch sechs Therapieregime (²⁹AIDSinfo 2016):</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin,• Dolutegravir + Tenofovir/Emtricitabin,• Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir/Emtricitabin,• Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin,• Raltegravir + Tenofovir/Emtricitabin,• Darunavir/r + Tenofovir/Emtricitabin. <p>- Somit sind fünf von sechs empfohlenen Therapieregimen INI-basiert, es wird nur noch ein PI/r -basiertes und kein NNRTI-basiertes</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Regime (weder Rilpivirin noch Efavirenz mit 2NRTIs) empfohlen.</p> <p>4.1.4. Britische Leitlinien</p> <p>Die britischen BHIVA Leitlinien empfehlen, ähnlich wie die deutsch-österreichischen Leitlinien, drei INI-basierte Regime (DTG, EVG/c, RAL), sowie zwei PI- (ATV/r, DRV/r) und ein NNRTI-basiertes (RPV) Regime, bevorzugt jeweils in Kombination mit TDF/FTC, alternativ mit ABC/3TC. (³⁰British HIV Association (BHIVA) 2015)</p> <p>4.1.5. Spanische Leitlinien</p> <p>Die spanischen HIV-Therapieleitlinien empfehlen sogar ausschließlich die zwei ungeboosterten Integraseinhibitoren Dolutegravir und Raltegravir in der Erstlinientherapie (³¹GeSIDA 2015):</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin,• Dolutegravir + Tenofovir/Emtricitabin,• Raltegravir + Tenofovir/Emtricitabin <p>Übereinstimmend mit den DHHS-Guidelines empfehlen die spanischen Guidelines keine NNRTI-basierten Regime mehr, sie gehen sogar darüber hinaus und beschränken ihre Empfehlungen vollständig auf INI-basierte Regime (auch keine PI/r basierten Regime mehr).</p> <p>Zusammenfassend ist in den relevanten evidenzbasierten Leitlinien ein klarer Trend zur Fokussierung auf INI-basierte Regime zu beobachten. PI/r und NNRTI basierten Regimen verlieren an Bedeutung, sofern sie überhaupt noch gelistet sind. Auf Basis der derzeitigen Entwicklungen ist damit zu rechnen, dass auch andere Leitlinien in absehbarer Zeit auf die Empfehlung von NNRTI-basierte Regime verzichten werden. Hintergrund dafür ist vor allem das ungünstige Nebenwirkungsprofil von Efavirenz, sowie die unterlegene Wirksamkeit von Rilpivirin bei Patien-</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten mit hoher Viruslast. Im Gegensatz dazu ist Dolutegravir Bestandteil der empfohlenen Therapieregime.</p> <p><u>4.2. Aktueller Stand der Evidenz</u></p> <p>Diese in den Leitlinien auf INIs und Dolutegravir fokussierten Empfehlungen werden gestützt durch den aktuellen Stand der Evidenz:</p> <p>4.2.1. Erstgenerations-Integraseinhibitoren</p> <p>In einer Metaanalyse von 114 randomisierten klinischen Studien zur Ersttherapie von HIV-infizierten Patienten (N=40.124) zeigte sich ein statistisch überlegenes Therapieansprechen für die Klasse der Integraseinhibitoren im Vergleich zur Klasse der NNRTI bzw. PI/r (³²Lee et al. 2014). In dieser Metaanalyse wurden Studien mit dem Zweitgenerations-Integraseinhibitor Dolutegravir noch nicht berücksichtigt.</p> <p>Viera et al. zeigten im indirekten Vergleich von 7 Studien zur Ersttherapie HIV-infizierter Patienten ein signifikant besseres Therapieansprechen des ersten verfügbaren INI Raltegravir gegenüber dem PI/r Lopinavir/r, sowie einen nicht-signifikanten Trend zu einem besseren Therapieansprechen im Vergleich zu den PI/s Atazanavir/r, Darunavir/r und Fosamprenavir/r, sowie im Vergleich zum NNRTI Efavirenz (³³Vieira et al. 2011).</p> <p>In der ACTG 5257 wurden drei Ersttherapien miteinander verglichen: Der PI/r Atazanavir/r (ATV/r) vs. dem PI/r Darunavir/r (DRV/r) vs. dem INI Raltegravir (RAL) jeweils in Kombination mit TDF/FTC. An dieser großen amerikanischen Studie nahmen 1.809 Patienten teil. Beim kombinierten Endpunkt aus virologischer Wirksamkeit und Verträglichkeit war Raltegravir beiden Proteasehemmern überlegen (³⁴Landowitz</p>	

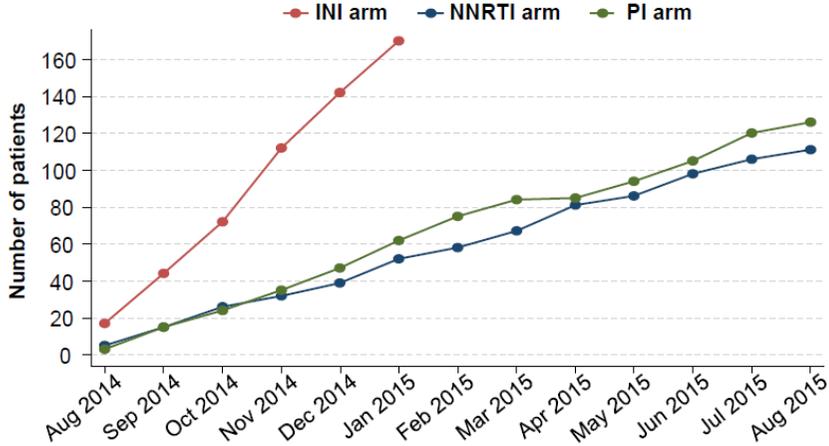
Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2014).</p> <p>4.2.1. Zweitgenerations-Integraseinhibitor</p> <p>Dolutegravir, der seit Januar 2014 zugelassene INI der zweiten Generation lieferte im breit angelegten klinischen Studienprogramm für die nicht-vorbehandelten Patienten überzeugende Ergebnisse: Erstmals zeigte ein neuer Wirkstoff ein signifikant besseres Therapieansprechen im Vergleich zu Efavirenz im primären Studienendpunkt (³⁵Walmsley et al. 2013). Diese Überlegenheit zeigte sich ebenfalls nach 96 und 144 Wochen Therapie (³⁶Pappa et al. 2014).</p> <p>Auch gegenüber dem potenten und in den DHHS-Leitlinien einzigen empfohlenen geboosterten PI DRV/r zeigte Dolutegravir eine statistisch signifikante Überlegenheit nach 48 und 96 Wochen (³⁷Molina et al. 2015).</p> <p>Im Vergleich zu Raltegravir zeigte sich bei vergleichbarem Therapieansprechen eine deutlich geringere Rate an Resistenzmutationen über bis zu 96 Wochen (³⁸Raffi et al. 2013).</p> <p>Diese Studienergebnisse verdeutlichen den hohen Stellenwert der Integraseinhibitoren in der modernen HIV-Therapie.</p> <p><u>4.3. Deutscher Versorgungsalltag</u></p> <p>Durch die Leitlinienempfehlungen und die Studienevidenz veränderte sich auch der deutsche Versorgungsalltag; so erhielten in Q1 2015 bereits 46% ein INI-basiertes Regime (³⁹Gilead Sciences GmbH 2016, S. 68), dies entspricht nahezu der Hälfte aller Patienten. Für diesen Anteil</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist vor allem Dolutegravir verantwortlich, der bereits 46% in der Klasse der INIs repräsentiert. Somit erhält fast jeder zweite Patient, der ein INI-basiertes Regime erhält, Dolutegravir. ⁽³⁹⁾Gilead Sciences GmbH 2016) Der Anteil an neu eingestellten bzw. umgestellten Patienten ist noch wesentlich höher.</p> <p>Der bevorzugte Einsatz von INIs im deutschen Versorgungsalltag zeigt sich auch in der aktuell rekrutierenden PROPHET-Studie der DAGNAE e.V.: Ziel dieser praxisnahen multizentrischen Studie ist es, repräsentativ für Deutschland bei nicht-vorbehandelten HIV-infizierten Patienten Therapieerfolg und Krankheitskosten der in aktuellen Behandlungsleitlinien empfohlenen ART-Strategien abzubilden. Es sollen insgesamt 480 therapienaive HIV-infizierte Patienten in drei Armen zu je 160 Patienten prospektiv über 24 Monate beobachtet werden (Arm 1: INI + 2 NRTI, Arm 2: NNRTI + 2 NRTI, Arm 3: PI/r + 2 NRTI). Wie in Abb. 2 ersichtlich, war die Rekrutierung im INI-Arm bereits innerhalb von 6 Monaten abgeschlossen (N=168), während im NNRTI- und PI-Arm auch nach 11 Monaten erst knapp über 50% des Rekrutierungsziels erreicht war (N=82 bzw. N=92). Im INI-Behandlungsarm werden insgesamt 84% (50% ABC/3TC + DTG und 34% TDF/FTC + DTG des INI-Arms) mit einem Dolutegravir-basierten Regime behandelt. Dies zeigt die Präferenz und das Vertrauen der HIV-Behandler in die Substanzklasse der INIs im Allgemeinen und in Dolutegravir im Besonderen. ⁽⁴⁰⁾Wolf et al. 2015)</p>	<p>ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
<p data-bbox="179 383 1008 829"><table border="1" data-bbox="179 383 1008 829"><caption>Estimated data from Abb. 2</caption><thead><tr><th>Month</th><th>INI arm</th><th>NNRTI arm</th><th>PI arm</th></tr></thead><tbody><tr><td>Aug 2014</td><td>18</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td>Sep 2014</td><td>45</td><td>15</td><td>15</td></tr><tr><td>Oct 2014</td><td>75</td><td>25</td><td>25</td></tr><tr><td>Nov 2014</td><td>110</td><td>35</td><td>35</td></tr><tr><td>Dec 2014</td><td>140</td><td>45</td><td>45</td></tr><tr><td>Jan 2015</td><td>170</td><td>55</td><td>60</td></tr><tr><td>Feb 2015</td><td></td><td>60</td><td>75</td></tr><tr><td>Mar 2015</td><td></td><td>65</td><td>85</td></tr><tr><td>Apr 2015</td><td></td><td>80</td><td>85</td></tr><tr><td>May 2015</td><td></td><td>85</td><td>95</td></tr><tr><td>Jun 2015</td><td></td><td>95</td><td>105</td></tr><tr><td>Jul 2015</td><td></td><td>105</td><td>120</td></tr><tr><td>Aug 2015</td><td></td><td>110</td><td>125</td></tr></tbody></table></p> <p data-bbox="145 869 974 933">Abb. 2 Rekrutierungsverlauf in der PROPHET-Studie über 12 Monate (⁴⁰Wolf et al. 2015)</p> <p data-bbox="145 1005 1086 1077"><u>Schlussfolgerung zur Ableitung der ZVT anhand der 4 Kriterien für die nicht-vorbehandelte Population:</u></p> <p data-bbox="145 1109 1064 1244">Dolutegravir sollte aus Sicht von ViiV Healthcare zukünftig Efavirenz in der ZVT für die nicht-vorbehandelte Population ersetzen, weil es alle Kriterien für die Auswahl einer ZVT erfüllt. Somit würde die alleinige ZVT für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten lauten:</p> <p data-bbox="145 1276 1019 1316">Dolutegravir in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga.</p> <p data-bbox="145 1348 358 1380">Dolutegravir ist:</p>	Month	INI arm	NNRTI arm	PI arm	Aug 2014	18	5	5	Sep 2014	45	15	15	Oct 2014	75	25	25	Nov 2014	110	35	35	Dec 2014	140	45	45	Jan 2015	170	55	60	Feb 2015		60	75	Mar 2015		65	85	Apr 2015		80	85	May 2015		85	95	Jun 2015		95	105	Jul 2015		105	120	Aug 2015		110	125	
Month	INI arm	NNRTI arm	PI arm																																																						
Aug 2014	18	5	5																																																						
Sep 2014	45	15	15																																																						
Oct 2014	75	25	25																																																						
Nov 2014	110	35	35																																																						
Dec 2014	140	45	45																																																						
Jan 2015	170	55	60																																																						
Feb 2015		60	75																																																						
Mar 2015		65	85																																																						
Apr 2015		80	85																																																						
May 2015		85	95																																																						
Jun 2015		95	105																																																						
Jul 2015		105	120																																																						
Aug 2015		110	125																																																						

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Ohne Einschränkungen zugelassen für die gesamte nicht-vorbehandelte Population.</p> <p>2. (nicht relevant im HIV Markt).</p> <p>3. Nutzenbewertet durch den G-BA und als einziger Wirkstoff mit dem Ausmaß „beträchtlich“ für therapienaive Erwachsene (Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei nicht antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen).</p> <p>4. In allen relevanten Leitlinien empfohlen, gestützt auf ein umfassendes klinisches Studienprogramm mit nachgewiesener Überlegenheit gegenüber Vertretern der PI/r (DRV) - und NNRT (Efavirenz) - Substanzklassen und vergleichbarer Wirksamkeit mit Raltegravir, das jedoch mehr Resistenzmutationen hervorruft und das Kriterium 3 für eine ZVT nicht erfüllt. Die Rolle von Dolutegravir ist auch im deutschen Versorgungsalltag reflektiert, in dem HIV-Behandler und -Patienten Dolutegravir-basierte Regime als Standardtherapie auswählen. Hinzukommt, dass Dolutegravir inzwischen seit über zwei Jahren im deutschen Markt verfügbar ist. Darüber hinaus liegen im Rahmen von Studien Daten von bis zu 3 Jahren vor, die auch die langfristige Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Dolutegravir dokumentieren.</p> <p>Dolutegravir ist somit die einzige HIV-Substanz, die uneingeschränkt sämtliche Kriterien der Bestimmung einer ZVT erfüllt. Jede andere HIV-Substanz hat bei zumindest einem der Kriterien relevante Einschränkungen.</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einbeziehung von repräsentativer medizinischer Expertise:</p> <p>Aus Sicht von ViiV Healthcare erfordert die Bedeutung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V 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.</p> <p>ViiV sieht hierin die Möglichkeit zu einer Optimierung des Prozesses und schlägt vor, in zukünftigen Verfahren grundsätzlich mehrere Sachverständige zu beteiligen, um den medizinischen Wissensstand besser und umfassender abzubilden. Auch die systematische standardmäßige Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften wie bspw. der DAIG ist vor diesem Hintergrund sinnvoll und wünschenswert.</p>	<p>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 Sachverstand einzuholen.</p>

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darstellung und Bewertung folgender Endpunkte</p> <p>1. Der patientenrelevante Endpunkt: virologisches Ansprechen sollte aus Sicht von ViiV Healthcare als separater Endpunkt bewertet werden.</p> <p>Das virologische Ansprechen (= Absenkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml) hat das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse aufgrund des medizinischen Fortschritts als primären Endpunkt in klinischen Studien abgelöst und ist ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt. Dank heute verfügbaren hocheffektiven antiretroviralen Medikamenten (HAART), bei frühzeitigem, leitliniengerechtem Therapiebeginn und regelmäßiger Einnahme wird bei einem Großteil der Patienten das Stadium AIDS nicht mehr erreichen. Klinische Studien im Anwendungsgebiet der HIV-Infektion sind daher nicht mehr dafür ausgelegt, einen Effekt hinsichtlich verhinderter AIDS-definierender Ereignisse zu belegen. Dementsprechend fordern die Zulassungsbehörden EMA und FDA das virologische Ansprechen als primären Endpunkt in Zulassungsstudien und nicht mehr AIDS-definierende Erkrankungen/Tod. ⁽⁴¹⁾European Medicines Agency (EMA) 2013; ⁽⁴²⁾Food and Drug Administration (FDA) 2013)</p> <p>Auch die deutsch-österreichischen Leitlinien benennen die Hemmung der HIV-Replikation als Ziel der ART um dadurch infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Bereits eine Senkung der Plasmavirämie um 0,6 bis 2 log₁₀ vermindert Morbidität und Mortalität. ⁽²⁷⁾Deutsche AIDS-Gesellschaft</p>	<p>Das virologische Ansprechen wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen.</p> <p>Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>e.V.(DAIG), Österreichische EIDS-Gesellschaft (ÖAIG) 2016) Auch im deutschen Praxisalltag bewertet der HIV-Behandler den Therapieerfolg einer ART-Kombination in erster Linie anhand des klinischen Parameters Viruslast/virologisches Ansprechen, der in direktem Zusammenhang mit dem Erreichen der Therapieziele steht.</p> <p>2. Therapieassoziierte Resistenzmutationen sollte aus Sicht von ViiV Healthcare einbezogen und als patientenrelevanter Endpunkt bewertet werden</p> <p>Aus Sicht von ViiV Healthcare stellt - zusätzlich zu dem patientenrelevanten Endpunkt „virologisches Ansprechen“ (siehe oben) Therapieassoziierte Resistenzmutationen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>Das Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die nachhaltige Reduktion der Viruslast unter 50 Kopien/ml. (27Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG), Österreichische EIDS-Gesellschaft (ÖAIG) 2016) Wird dieses Ziel aus unterschiedlichen Gründen nicht erreicht, kann eine aktive Virusreplikation mit wiederholt messbarer Viruslast zu einer Resistenzentwicklung gegen die Therapie führen. Durch die hohe virale Replikationsrate unter Selektionsdruck durch vorliegende aber nicht zur vollständigen Suppression ausreichende Substanzspiegel kommt es schnell zum Auftreten resistenter Virusvarianten, die nicht mehr auf einzelne Bestandteile der erforderlichen Kombinationstherapie ansprechen und die Therapieauswahl und somit auch die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolges der notwendigen Folgetherapie beeinträchtigt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Diese Endpunkte wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die Archivierung des Resistenzpfades kann die Resistenz bei einer Übertragung als Primärmutation an andere Menschen weitergegeben werden, was deren Therapieoptionen von vornherein einschränkt. Die Vermeidung von Resistenzen ist daher auch ein übergeordnetes, auf Populationsebene relevantes und nicht nur patientenindividuelles Ziel. Die Bedeutung einer Resistenzvermeidung im Sinne der Patientenversorgung ist keine HIV-spezifische Thematik und aus anderen Bereichen der Infektiologie bei Indikationen wie MRSA oder Tuberkulose bekannt.</p> <p>Je nach Substanzklasse kann durch bestimmte Therapie-assoziierte Resistenzmutationen nicht nur eine einzelne Substanz, sondern die gesamte Substanzklasse betroffen sein, d.h. keine der Substanzen aus einer Substanzklasse stellt mehr eine wirksame Therapieoption dar (²⁷Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG), Österreichische EIDS-Gesellschaft (ÖAIG) 2016).</p> <p>Auch im deutschen Praxisalltag charakterisiert der HIV-Behandler seine Patienten regelhaft anhand ihres Resistenzstatus, da dies für die Therapieentscheidung von größter Relevanz und demnach auch patientenrelevant ist. Vor allem der klinisch vermutete oder laborchemisch erbrachte Nachweis bestimmter Resistenzmutationen ist bspw. häufig Bestandteil von Anwendungsbeschränkungen und somit des Indikationsbereichs anti-retroviraler Medikamente.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Merck, Sharp & Dohme Limited 2016, "Fachinformation Crixivan®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/004918> (eingesehen am 22-4-2016)
2. Janssen-Cilag international NV 2014, "Fachinformation Edurant®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/013490> (eingesehen am 22-4-2016)
3. Gilead Sciences GmbH 2016, "Fachinformation Emtriva®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/008147> (eingesehen am 22-4-2016)
4. ViiV Healthcare GmbH 2016, "Fachinformation Epivir®"
<http://www.fachinfo.de/suche/epivir> (eingesehen am 22-4-2016)
5. Gilead Sciences GmbH 2015, "Fachinformation Genvoya®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/020875> (eingesehen am 22-4-2016)
6. Merck, Sharp & Dohme Limited 2014, "Fachinformation Isentress®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/010718> (eingesehen am 22-4-2016)
7. AbbVie Ltd 2015, "Fachinformation Kaletra®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/009789> (eingesehen am 22-4-2016)
8. ViiV Healthcare GmbH 2016, "Fachinformation Kivexa®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/008738> (eingesehen am 22-4-2016)
9. Janssen-Cilag international NV 2014, "Fachinformation Prezista®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/011601> (eingesehen am 22-4-2016)
10. ViiV Healthcare GmbH 2015, "Fachinformation Retrovir®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/012108> (eingesehen am 22-4-2016)
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA 2016, "Fachinformation Reyataz®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/008315> (eingesehen am 22-4-2016)
12. Gilead Sciences GmbH 2016, "Fachinformation Stribild®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/008315> (eingesehen am 22-4-2016)
13. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA 2016, "Fachinformation Sustiva®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/008029> (eingesehen am 22-4-2016)
14. ViiV Healthcare GmbH 2015, "Fachinformation Telzir®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/008518> (eingesehen am 22-4-2016)
15. ViiV Healthcare GmbH 2015, "Fachinformation Tivicay®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/020003> (eingesehen am 22-4-2016)
16. ViiV Healthcare GmbH 2016, "Fachinformation Triumeq®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/020307> (eingesehen am 22-4-2016)

17. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA 2014,"Fachinformation Videx®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/005031> (eingesehen am 22-4-2016)
18. Roche Registration Limited 2012,"Fachinformation Viracept®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/006887> (eingesehen am 22-4-2016)
19. Boehringer Ingelheim Internation GmbH 2016,"Fachinformation Viramune®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/002647> (eingesehen am 22-4-2016)
20. Gilead Sciences GmbH 2016,"Fachinformation Viread®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/006250> (eingesehen am 22-4-2016)
21. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA 2016,"Fachinformation Zerit®"
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/007729> (eingesehen am 22-4-2016)
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-7-2012,"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"
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf
(eingesehen am 5-7-2012)
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-7-2012,"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 – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil"
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf (eingesehen am 6-6-2014)
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-12-2013,"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 / Tenofoviridisoproxil "
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf (eingesehen am 8-8-2014)
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 7-8-2014,"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 – Dolutegravir"
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099.pdf (eingesehen am 7-8-2014)
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 19-3-2015,"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 – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin "
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf (eingesehen am 22-4-2016)
27. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) and Österreichische EIDS-Gesellschaft (ÖAIG) 11-3-2016,"Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion"

- <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Anlage%201%20LL%20055-001%20Version%206%2011-12-2015%20endgultige%20Version%20rev-2.pdf> (eingesehen am 21-4-2016)
28. European AIDS Clinical Society (EACS) 2015, "EACS Guidelines Version 8.0 October 2015"
http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf (eingesehen am 22-4-2016)
29. AIDSinfo 2016, "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents"
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>
(eingesehen am 21-4-2016)
30. British HIV Association (BHIVA) 2015, "ART guidelines for HIV"
<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/summaries/treatment/ART-guidelines-for-HIV.pdf>
(eingesehen am 21-4-2016)
31. GeSIDA 2015, "Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
(Actualización enero 2015)"
http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=407 (eingesehen am 10-8-2015)
32. Lee, F. J., Amin, J., Carr, A. 2014, "Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up", *PLoS One*, vol. 9, no. 5, p. e97482.
33. Vieira, M. C., Kumar, R. N., Jansen, J. P. 2011, "Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for HIV-infected adults: a mixed treatment comparison", *HIV clinical trials*, vol. 12, no. 4, pp. 175-189.
34. Landowitz, R. 3-6-2014, "Randomized Controlled Trials and Antiretroviral Resistance - Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir with FTC/Tenofovir: ACTG 5257"
<http://www.croiwebcasts.org/console/player/22165> (eingesehen am 13-8-2015)
35. Walmsley, S. L., Antela, A., Clumeck, N., Duiculescu, D., Eberhard, A., Gutierrez, F., Hocqueloux, L., Maggiolo, F., Sandkovsky, U., Granier, C. 2013, "Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection", *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 19, pp. 1807-1818.
36. Pappa, K., Baumgarten, A., Felizarta, F., Florence, E., Portilla, J., Walmsley, S., Granier, C., Wong, D., & Wynne, B. 2014, *Once-Daily Dolutegravir + Abacavir/Lamivudine is Superior to Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV Subjects: 144 - Week Results - SINGLE (ING114467)*, 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. (eingesehen am 11-8-2015)
37. Molina, J. M., Clotet, B., van Lunzen, J., Lazzarin, A., Cavassini, M., Henry, K., Kulagin, V., Givens, N., de Oliveira, C. F., Brennan, C. 2015, "Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study", *The Lancet HIV*, vol. 2, no. 4, p. e127-e136.

38. Raffi, F., Jaeger, H., Quiros-Roldan, E., Albrecht, H., Belonosova, E., Gatell, J. M., Baril, J. G., Domingo, P., Brennan, C., Almond, S. 2013, "Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial", *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 13, no. 11, pp. 927-935.
39. Gilead Sciences GmbH 1-1-2016,"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya®) - Modul 3A"
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1317/2016-01-01_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf (eingesehen am 22-4-2016)
40. Wolf, E., Schewe, K., Klauke, S., Bickel, M., Kuemmerle, T., Baumfarten, A., Jaeger, H., Postel, N., Mueller, M., Stoehr, A., Spinner, C., Esser, S., Pauli, R., Preis, S., Ackermann, F., and Hoffmann, C. 24-10-2015,"First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Treatment decisions in the PROPHET study"
https://www.isarpraxis.de/static/eacs_poster.pdf (eingesehen am 21-4-2016)
41. European Medicines Agency (EMA) 19-9-2013,"
Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection "
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf (eingesehen am 22-4-2016)
42. Food and Drug Administration (FDA) 2013,"
Guidance for Industry Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment"
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
(eingesehen am 22-4-2016)

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/Tenofoviralfenamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2016
von 10.02 Uhr bis 11.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Gilead Sciences GmbH:

Frau Dransfeld
Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch

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. Christensen

Angemeldete Teilnehmer der Firma Janssen-Cilag GmbH:

Herr Dr. Meyer-Bunsen
Herr Dr. Sindern

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Dr. Becker
Frau Dr. Brüninghoff

Angemeldete Teilnehmer der Firma ViiV Healthcare GmbH:

Frau Jansen
Herr Dr. Walli

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Verfahren der frühen Nutzenbewertung. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die IQWiG-Dossierbewertung vom 30. März 2016, die Ihnen allen bekannt ist, auf die auch verschiedene Stellungnahmen eingegangen sind. Stellung haben genommen die Gilead Sciences GmbH, die Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, die ViiV Healthcare GmbH, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Frau Dransfeld, Herrn Kandlbinder und Herrn Nowotsch von Gilead, Herrn Professor Dr. Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Herrn Dr. Meyer-Bunsen und Herrn Dr. Sindern von Janssen-Cilag, Herrn Dr. Christensen von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, Frau Dr. Becker und Frau Dr. Brüninghoff von MSD, Frau Jansen und Herrn Dr. Walli von ViiV sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Geschäftsleitender Hinweis wie üblich: Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft angeben und das Mikrofon benutzen.

Im Zuge der heutigen Anhörung werden wir uns mit der Fragestellung bezogen auf die nicht vorbehandelten Patienten der Relevanz der Ergebnisse des Endpunktes Aids-definierende Ereignisse beschäftigen müssen, dann mit der Fragestellung der Berücksichtigung der 48-Wochen-Daten bei den nicht vorbehandelten Patienten, mit der Relevanz der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen und mit der Einschätzung zur Patientengruppe mit Umstellungsindikation, dann ganz allgemein mit der Fragestellung hinsichtlich der Studien bei Jugendlichen mit HIV. Das wurde vom pU bislang nur ergänzend hinterlegt. Wir müssen uns hier über den Stellenwert der Wirkstoffkombination bei Jugendlichen ab 12 Jahren unterhalten. Wir sollten auch darüber diskutieren, ob die Daten der einarmigen Studie G292-0106 heranzuziehen sind.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend kurz zusammenzufassen, was Sie zur Dossierbewertung des IQWiG gesagt haben, und dann würden wir in die bekannte Frage-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ihr Einverständnis vorausgesetzt, würde ich gerne einleitend zu dieser Anhörung einen Gesamtüberblick über die Situation schaffen, bevor dann Frau Dransfeld neben mir übernimmt und die Kritikpunkte en détail aufgreift. Ist das so in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Wir besprechen heute ein neues Präparat zur Behandlung der HIV-Infektion mit dem Namen Genvoya. Genvoya stellt ein komplettes Therapieregime da. Es muss einmal täglich mit einer Tablette eingenommen werden. Neben den bereits bekannten Wirkstoffen in dieser Tablette, die auch bereits AMNOG-geprüft sind, enthält Genvoya einen

neuen, innovativen Wirkstoff, das sogenannte Tenofoviralafenamid oder kurz TAF genannt. TAF führt zu einer deutlichen Verbesserung des Sicherheitsprofils in dieser HIV-Therapie. Die Besonderheit einer HIV-Therapie liegt darin, dass gerade nach dem Therapiestart ein Leben lang patientenindividuell behandelt werden muss. Deshalb braucht man auch eine Auswahl an verschiedenen Therapiealternativen, insbesondere Substanzen mit einem guten Langzeitsicherheitsprofil, und das bei guter Verträglichkeit. Insbesondere die Substanzklasse der NRTIs ist hier besonders versorgungsrelevant. Warum ist das so? Circa 90 Prozent aller antiretroviral behandelten Patienten nehmen einen NRTI ein. Trotzdem stehen gerade in dieser Substanzklasse derzeit eher wenig Substanzen zur Verfügung. Eine der wichtigsten Substanzen ist sicherlich das Tenofovir-disoproxilfumarat, kurz TDF genannt. TDF wird in Kombination mit FTC als sogenannter Backbone der HIV-Therapie derzeit in allen relevanten Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlen und wird bei insgesamt rund 70 Prozent aller Patienten eingesetzt. Ein wirklicher Nachteil der Kombination ist bis heute im renalen Sicherheitsprofil von TDF zu sehen. Genau dieser Nachteil kann jetzt mit dem neuen Wirkstoff TAF adressiert werden.

TAF ist eine auf dem Wirkstoff TDF basierende Neuentwicklung, die insbesondere an der Niere und bei den Knochen zu erheblichen Verbesserungen führt. So hat man unter TAF weder Nebenwirkungen an Niere und Knochen beobachtet, noch sind diese zu erwarten. Woran liegt das? Hintergrund ist die besondere Formulierung von TAF, die es ermöglicht, dass der Patient nur noch ein Zehntel der ursprünglichen TDF-Dosis einnehmen muss, also einen sehr geringen Anteil an Wirkstoff, um die gleiche Wirkung zu erzielen. TAF ist damit eine deutliche Verbesserung gegenüber dem alten Wirkstoff TDF.

Nun kurz zum Produkt Genvoya. Genvoya ist jetzt das erste TAF-haltige Produkt, das am 1. Januar dieses Jahres in Deutschland eingeführt wurde. „Das erste“ sagt schon, dass noch weitere folgen werden. Das ist der Fall. Bereits im Mai wird es ein weiteres TAF-haltiges Produkt geben und im Juli ein drittes TAF-Produkt, sodass wir uns heute das erste Mal mit diesem Wirkstoff wirklich auseinandersetzen.

In Genvoya selbst, im Präparat, ist TAF in Kombination mit FTC, wieder als Backbone gedacht, enthalten, und zusätzlich befindet sich der geboosterte Integrasehemmer Elvitegravir in dieser Kombination. Genvoya ist somit eine Weiterentwicklung des Produkts Stribild. Stribild hatten wir vor circa drei Jahren intensiv in dieser Runde bereits diskutiert. Wichtig ist an dieser Stelle, dass die Weiterentwicklung von TDF zu dem Wirkstoff TAF klinisch-therapeutisch aufgrund der genannten positiven Auswirkungen auf Niere und Knochen hochrelevant ist. Genvoya ist deshalb sofort in die bevorzugte Empfehlung der deutsch-österreichischen Leitlinie aufgenommen worden. Interessanterweise wurde dann fast folgerichtig Stribild, das ältere Produkt, zurückgestuft und soll jetzt nur noch alternativ eingesetzt werden. Daraus zeigt sich aus unserer Sicht deutlich die Anerkennung des verbesserten Sicherheitsprofils des Präparats Genvoya.

Der wohl größte Vorteil des neuen Wirkstoffs TAF gegenüber TDF liegt im renalen Sicherheitsprofil, wie bereits dargestellt, was bei einer lebenslangen Therapie für die Patienten hochrelevant ist. Genau diesen Vorteil konnten wir in diesem Verfahren aus formalen Gründen jetzt nicht darstellen. Dies hat insbesondere mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu tun, die die Effekte hier verzerrt hätten. Wir werden das Thema der Niere aber ausführlich in dem Folgeverfahren von TAF besprechen, das bereits am 15. Mai beginnen wird. Aber über das Thema Niere hinaus hat Genvoya noch weitere klare Vorteile auf anderen Endpunktebenen, die wir aber leider in dem vorliegenden IQWiG-Nutzenbericht nicht gesehen haben. Die wurden nicht anerkannt. Da stellt man sich natürlich die Frage: Warum ist das so? Was ist da passiert?

Aus unserer Sicht gibt es zwei Dinge, die hierfür verantwortlich und die auch wissenschaftlich nicht nachvollziehbar sind. Das erste ist die Festlegung der Aids-definierenden Ereignisse als primären Endpunkt und eine darauf basierende quasi unreflektierte Ergebnisableitung, und das Zweite ist eine Doppelzählung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Im vorliegenden Verfahren wurde Genvoya bei nicht vorbehandelten Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Efavirenz, FTC und TDF verglichen. Da es hierzu keine Studie für einen direkten Vergleich gab, haben wir einen indirekten Vergleich erstellt, der wurde vom IQWiG auch anerkannt. Genau diesem indirekten Vergleich liegt eine Studie zugrunde, die dem Nutzenbewertungsverfahren von Stribild vor drei Jahren zugrunde lag. Das IQWiG hatte damals erstmals in einem HIV-Verfahren die Aids-definierenden Ereignisse als primären Endpunkt in die Bewertung aufgenommen, sozusagen eingeführt, und vor diesem Hintergrund und auch vor dem Hintergrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse dem Produkt einen geringeren Zusatznutzen zugesprochen. Den hatten wir im Anhörungsverfahren ausführlich diskutiert. Wir konnten diese Punkte damals ausräumen. Es ist sicherlich auch richtig so, dass wir das damals geschafft haben, denn die klinische Praxis belegt heute zu dem Präparat Stribild, das mittlerweile seit drei Jahren im Markt ist, dass es sich um ein sehr gut wirksames und verträgliches Präparat handelt, das breit eingesetzt wird. Allein dadurch ist schon klar, dass die Aids-definierenden Ereignisse als primärer Endpunkt für eine Nutzenbewertung eigentlich ungeeignet sind, zumindest nicht alleinstehend genutzt werden sollten. Hier müssen immer differenzierte Betrachtungen und eine Gesamtschau vor allem mit virologischem und immunologischem Ansprechen erfolgen.

Trotz der ganzen Diskussion im damaligen Anhörungsverfahren genau zu diesem Sachverhalt haben wir jetzt zu Genvoya im Ergebnis praktisch eine identische Nutzenbewertung erhalten. Das IQWiG hat erneut die Aids-definierenden Erkrankungen undifferenziert als primären Endpunkt herangezogen, und das, obwohl das IQWiG selbst in der Anhörung damals zu Stribild gesagt hat, dass diese Ereignisse im Detail bewertet werden müssen. Das war eigentlich in diesem Fall, bei Genvoya, problemlos möglich, da wir in Vorbereitung des Dossiers natürlich die Ereignisse sogar auf Patientenbasis im Dossier ausführlich dargestellt haben.

Die eigentlichen relevanten Endpunkte in der HIV-Therapie, das virologische und immunologische Ansprechen, werden vom IQWiG zwar rein formal in die Bewertung eingeschlossen, aber de facto tauchen sie im Ergebnis nicht auf; denn in der Gesamtschau hätte sich dann kann Schaden ergeben können.

Das Vorgehen des IQWiG bei den Aids-definierenden Ereignissen ist für uns nicht nachvollziehbar und auch insofern enttäuschend, weil wir die Auseinandersetzung genau zu diesem Punkt bereits vor drei Jahren in dieser G-BA-Anhörung hatten. Das IQWiG leitet abermals wissenschaftlich falsch den Schaden ab, der jetzt wieder öffentlich diskutiert wird und bereits zu ungerechtfertigter Verunsicherung bei Ärzten und Patienten führt. – Das ist der erste Kritikpunkt.

Der zweite Kritikpunkt sind die Doppelzählungen bei den schweren unerwünschten Ereignissen, und zwar hat das IQWiG einen Schaden für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse abgeleitet und zusätzlich noch einmal für eine Untergruppe der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Damit haben Sie identische Ereignisse doppelt gezählt, was dann natürlich zu einem größeren Ereignisvorkommen beim Schaden geführt hat. Im Bericht wird dies interessanterweise aber ziemlich unklar dargestellt, sodass man auch ein bisschen Zeit braucht, bis man das alles versteht, was das IQWiG da eigentlich gemacht hat, und somit der Eindruck erweckt worden ist, als würden diese Schäden tatsächlich vorliegen, was aber nicht der Fall ist.

Ebenfalls nicht nachvollziehbar ist in diesem Kontext, dass die Vorteile von Genvoya bei den nicht vorbehandelten Patienten vom IQWiG wegen angeblicher Geringfügigkeit überhaupt nicht

berücksichtigt werden. Fakt ist, Genvoya ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei drei Aspekten signifikant überlegen. Das sind die Therapieabbrüche, zentralnervöse Nebenwirkungen und die Hautnebenwirkungen, und die sind wirklich patientenrelevant und spielen in der Praxis eine große Rolle. Bei den vorbehandelten Patienten hat das IQWiG Vorteile beim virologischen Ansprechen und bei der Therapieabbruchrate nicht anerkannt. Auch hier hat das IQWiG wieder zuungunsten von Genvoya Daten interpretiert. Eigentlich zeigen sich für beide Patientenpopulationen deutliche Vorteile im Verträglichkeitsprofil, die das IQWiG nur zu einem geringen Teil anerkannt hat. Auf der anderen Seite hat das IQWiG aber statistische Signifikanzen zuungunsten von Genvoya methodisch hochstilisiert, wie zum Beispiel durch die Doppelzählungen, und Schäden abgeleitet. Obwohl die besonderen Verträglichkeitsvorteile von TAF im Hinblick auf die Niere in diesem Verfahren noch nicht berücksichtigt sind, ist die Datenlage aus unserer Sicht schon jetzt ausreichend und geeignet, um für beide Patientenpopulationen einen Zusatznutzen abzuleiten.

Damit wäre ich mit meiner Einleitung am Ende und würde gerne an Frau Dransfeld übergeben, die diese beiden Punkte noch einmal aufgreift – auch die weiteren, die Sie, Herr Hecken, anfangs genannt hatten – und ausräumen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Auch von meiner Seite schönen Guten Morgen! Ich würde gerne ins Detail gehen und mit der Population der nicht vorbehandelten Patienten beginnen. Herr Kandlbinder hat bereits ausgeführt, die hier vorliegende Nutzenbewertung zu Genvoya basiert auf exakt der gleichen Studie, die wir damals für Stribild herangezogen haben, und damit diskutieren wir heute tatsächlich wieder die identischen Themen, nämlich Aids-definierende Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Wie gerade schon erwähnt, wurden diese vom IQWiG bei Genvoya zudem doppelt mit einem Schaden bewertet.

Ich würde gerne mit den Aids-definierenden Ereignissen beginnen. Wir haben alle Aids-definierenden Ereignisse, die in der Studie formal erfasst wurden – das geschieht in Form der sogenannten Listings –, im Dossier im Detail dargestellt. Wir haben mit den Original-Listings, die noch weitere Informationen enthalten – zum Beispiel, ob die Patienten wegen des Ereignisses abgebrochen haben –, referenziert. Trotzdem hat das IQWiG wieder aus einer rein quantitativen Betrachtung aller erfassten Ereignisse einen geringeren Nutzen abgeleitet. Es wurden in diesem Fall zwar Viruslast und CD4-Zellzahl rein formal eingeschlossen, aber de facto nicht wirklich berücksichtigt, weil am Ende keine Gesamtschau gebildet wurde. Gerade Aids-definierende Ereignisse sind jedoch kein gut geeigneter Parameter für die Bewertung. Noch einmal zur Erinnerung: Wir haben es damals diskutiert, Aids-definierende Ereignisse sind kein spezifischer Endpunkt. Das ist eine ganz heterogene Gruppe von 26 verschiedenen Diagnosen, die das CDC einmal zusammengestellt hat. Die Zusammenstellung des CDC hatte einen rein epidemiologischen Zweck. Es ging rein um Dokumentation von Aids. Die waren nie in irgendeiner Form tatsächlich als klinischer Endpunkt in irgendeinem Studiensetting gedacht. Aids-definierende Ereignisse sind eine Folge der Immunschwäche und am Ende damit eine Folge der HIV-Infektion. Behandelt werden Aids-definierende Ereignisse – das ist ein ganz wichtiger Punkt – primär mit einer antiretroviralen Therapie, die dann über die Suppression des Virus indirekt die Aids-definierenden Ereignisse behandelt respektive verhindert. Wären Aids-definierende Ereignisse unter einer Therapie tatsächlich ein klinischer Endpunkt, dann würde das bedeuten, dass sie das klinische Korrelat eines Therapieversagens sind, und das ist aber genau nicht der Fall. Deswegen ist der Endpunkt Aids-definierende Ereignisse tatsächlich nicht geeignet.

Eine Problematik ist insbesondere bei frühen Ereignissen das Immurrekonstitutionssyndrom, das sogenannte IRIS. IRIS ist definiert als „eine Verschlechterung eines infektiösen Geschehens in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie durch die Rekonstitution des Immunsystems“. Dabei werden entweder vorbestehende subklinische Infektionen unter ART demaskiert, oder aber bereits klinisch evidente Infektionen verschlechtern sich. Die Ursache des Ganzen ist in diesem Moment aber nicht eine negative Wirkung der antiretroviralen Therapie, sondern gerade eben die extrem gute immunologische Wirksamkeit. Das heißt, in einem solchen Fall wird schlichtweg unverändert mit der Therapie weiterbehandelt. Das Immurrekonstitutionssyndrom ist gerade bei frühen Ereignissen entsprechend zu berücksichtigen.

Was bei frühen Ereignissen auch zu berücksichtigen ist, ist der virologische und immunologische Status des Patienten zu dem Zeitpunkt, zu dem das Aids-definierende Ereignis aufgetreten ist. Wie hoch war die Viruslast? Wie hoch war die CD4-Zellzahl? Ich habe hierzu später noch ein Beispiel. Wäre das Ereignis durch die Therapie überhaupt vermeidbar gewesen? Ein extrem wichtiger Faktor ist ebenfalls die Frage: Hat der Patient die Studie wegen des Aids-definierenden Ereignisses abgebrochen? Denn wäre das Aids-definierende Ereignis unter Therapie tatsächlich ein Versagen der klinischen Therapie, würde man den Patienten vermutlich nicht auf der Therapie belassen.

Ich würde jetzt gerne konkret zu den Aids-definierenden Ereignissen in den Studien G292-0104 und -0101 kommen. Ich beziehe mich hier auf die 96-Wochen-Daten. Rein formal wurden Aids-definierende Ereignisse bei insgesamt 16 der 866 Patienten unter Genvoya erfasst. Das ist eine völlig übliche Ereignisrate von 1,8 Prozent, und auf diese 16 Patienten hat das IQWiG seine Bewertung gestützt. Von diesen 16 Ereignissen traten jedoch allein fünf Ereignisse nachweislich vor Therapiebeginn auf – das ist den Listings entsprechend zu entnehmen – und hätten somit durch die Therapie überhaupt nicht verhindert werden können. Der Ausschluss von Ereignissen, die vor Therapiebeginn aufgetreten sind, ist bei Aids-definierenden Ereignissen auch medizinisch-inhaltlich nachvollziehbar. Das Ereignis kann man schlecht verhindern, wenn es schon da ist. Die Ereignisse, die vor der Therapie aufgetreten sind, wurden in den Listings auch eindeutig als nicht „treatment emergent“, also nicht therapiebedingt, gekennzeichnet. Bewertungsrelevant – das ist im gesamten Dossier so passiert – sind tatsächlich nur Ereignisse, die „treatment emergent“ sind, und, wie gesagt, die fünf Ereignisse vor Therapiebeginn sind alle nicht „treatment emergent“. Überhaupt für eine Bewertung heranzuziehen sind damit also maximal 11 der 16 erfassten Aids-definierenden Ereignisse. Dann gab es noch einen Patienten, der eine Herpesinfektion hatte, die weniger als vier Wochen andauerte. Es gibt eine CDC-Definition bei Herpesinfektionen, die besagt, es sind nur dann Aids-definierende Ereignisse, wenn sie chronisch ulzerierend und länger als vier Wochen andauernd sind. Insofern haben wir dieses Ereignis ebenfalls ausgeschlossen. Am Ende verbleiben zehn Patienten mit Aids-definierenden Ereignissen, die als solche zu bewerten sind. Der Unterschied ist hier im Übrigen statistisch nicht mehr signifikant. Bei drei Patienten traten die Ereignisse extrem früh auf, sodass zumindest eine Restunsicherheit besteht: War das ein Rekonstitutionssyndrom, oder wäre das Ereignis tatsächlich zu verhindern gewesen? Genau hier würde ich gerne einen dieser drei Patienten vorstellen.

Bei diesem Patienten ist zu Tag 22 eine ösophageale Candidiasis aufgetreten, also eine Pilzinfektion der Speiseröhre. Das ist ganz klar ein Aids-definierendes Ereignis. Es war zu Tag 22, also nach drei Wochen Studientherapie. Als er mit der Behandlung angefangen hat, hatte der Patient eine Viruslast mit 2,94 Millionen Kopien/ml. Er hatte eine CD4-Zellzahl von 3. Normal ist eine zwischen 600 und 1.200. Bereits nach zwei Wochen Therapie lag die Viruslast bei diesen Patienten bei 2.500 Kopien/ml. Das ist ein Abfall um mehr als 3 Log-Stufen, und die CD4-Zellzahl lag da immerhin schon bei 80. Das ist eine extreme Verbesserung sowohl virologisch als auch

immunologisch, aber das ist natürlich immer noch ein sehr kranker Mensch. Das heißt, in einem solchen Fall muss ich die Frage stellen: Hätte dieses Ereignis verhindert werden können? Dieses Ereignis hätte vermutlich mit keiner Therapie verhindert werden können.

Am Ende geht es wie beschrieben auch darum: Wenn Aids-definierende Ereignisse das klinische Korrelat eines Therapieversagens sind, wäre die Therapie abgebrochen worden. Tatsächlich abgebrochen wurde die Therapie bei einem einzigen Patienten mit einem B-Zell-Lymphom. Alle anderen Patienten haben die Therapie unverändert weitergeführt. Berücksichtigt man dann noch, wie vorhin schon gesagt, die virologischen und die immunologischen Vorteile, ist in der Gesamtschau hier sicher kein Schaden abzuleiten.

Als Zweites würde ich gerne auf die schweren unerwünschten Ereignisse eingehen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – nur noch einmal für das Gesamtbild – traten unter Genvoya bei 11,2 Prozent der Patienten auf und bei 9,4 Prozent der Patienten unter dem Komparator. Lediglich 0,6 bzw. 2 Prozent der Ereignisse wurden von den Prüfarzten als überhaupt im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Das sind genau 5 der 866 Patienten unter Genvoya und 7 der 352 Patienten unter dem Komparator. Wir sprechen hier über insgesamt 97 Patienten in den beiden Studien, die zu Woche 96 ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten. Diese Ereignisse setzen sich zusammen aus über 90 Symptomen aus ganz verschiedenen Systemorganklassen. Die mit Abstand häufigste Diagnose war in diesem Fall eine Blinddarmentzündung bei 9 Patienten. Das ist eine Ereignisrate von 1 Prozent. Es gab kein weiteres Ereignis, das bei mehr als 4 dieser 866 Patienten aufgetreten ist und dann irgendwo auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation hinweisen würde.

Interessant ist im vorliegenden Fall: Wir haben hier im Grunde zwei identische Studien, die Zwillingsstudien 0104 und 0111. Die sind fast identisch. Insofern ist es interessant, sich die beiden Studien im Vergleich anzusehen, denn wenn es etwas mit der Studienmedikation zu tun hätte, würde man Überschneidungen erwarten, also irgendein Muster, das sich abzeichnet, und das ist nicht der Fall. Einmal gerade 14 der insgesamt über 90 Symptome treten tatsächlich in beiden Studien auf. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse verteilen sich auf ganz unterschiedliche Systemorganklassen. Man sieht schon auf den ersten Blick, dass die Systemorganklasse mit den häufigsten Ereignissen die der Infektionen und parasitären Erkrankungen ist. Zu dieser würde ich gerne generell etwas sagen. Es ist vollkommen egal, welche Studie Sie sich im Bereich HIV ansehen, das ist immer die häufigste Klasse. Es ist auch egal, ob Sie sich die Gesamtrate ansehen, ob Sie Ereignisse Grad 3/4 oder was auch immer ansehen, es ist egal, es ist immer die häufigste von allen. Es ist auch relativ gut nachvollziehbar: Infektionen sind schlichtweg generell häufig. Genau diese Systemorganklasse findet sich im Übrigen nicht in der Fachinformation in den Nebenwirkungstabellen. Dies nur nebenbei.

Wenn man diese Systemorganklasse der Infektionen und parasitären Erkrankungen ausschließt, sind die Ereignisraten der verbleibenden schwerwiegenden und unerwünschten Ereignisse mit 7,4 Prozent unter Genvoya und 7,7 Prozent unter der ZVT identisch. Es gibt auch keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder in der Gesamtpopulation noch bei den Kaukasiern, über die wir hier sprechen. Das heißt, der Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen resultiert tatsächlich aus dieser einen Systemorganklasse. Also hier wurden die identischen Ereignisse tatsächlich doppelt gezählt und doppelt negativ bewertet, und es wäre wünschenswert gewesen, wenn das in der Nutzenbewertung deutlicher geworden wäre. In der Kurzfassung der Nutzenbewertung taucht es überhaupt nicht auf.

Das heißt, die – ich formuliere es jetzt sehr provokant – Negativnutzenbewertung stützt sich damit ausschließlich auf Ereignisse, bei denen überhaupt kein Zusammenhang mit der Studienmedikation, sprich: mit Genvoya, besteht.

Wir haben jetzt gerade die Ereignisse betrachtet, die das IQWiG mit einem Schaden bewertet hat. Nun noch kurz zu den Ereignissen, die das IQWiG allein aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls nicht berücksichtigt hat, das heißt statistisch signifikant zu Woche 96. Das ist zum einen eine Therapieabbruchrate, zentralnervöse Nebenwirkungen, Hautnebenwirkungen. Bei den Therapieabbrüchen ist Genvoya statistisch signifikant überlegen. Unter Genvoya haben von den 866 Patienten gerade 10 die Therapie abgebrochen. Die Abbruchrate unter der ZVT ist ungefähr sechsmal so hoch, sie liegt bei 6,8 Prozent. Die häufigsten Gründe für den Abbruch sind auch unter der ZVT deutlich klarer. Zur Hälfte sind es nämlich zentralnervöse Nebenwirkungen und etwa zu einem Viertel Hautnebenwirkungen. Warum Genvoya abgebrochen wurde, hatte bei zehn Patienten zehn unterschiedliche Gründe.

Das sind – Herr Kandlbinder hat es schon ausgeführt – allesamt sehr belastende Nebenwirkungen, sprich zentralnervöse Nebenwirkungen, Hautnebenwirkungen, und hier zeigen sich klare Verträglichkeitsvorteile. Wenn man es also zusammenfasst, kann man sagen, auf der einen Seite lässt sich aus den Aids-definierenden Ereignissen sicher kein Schaden ableiten, über die Doppelzählung haben wir jetzt genügend gesprochen, und der Zusammenhang zwischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Genvoya ist tatsächlich mehr als zweifelhaft. Auf der anderen Seite zeigen sich deutliche Verträglichkeitsvorteile, ZNS, Haut und Therapieabbrüche. Das heißt, in der Gesamtschau ist hier sicherlich ein Nutzen abzuleiten.

Bei den vorbehandelten Patienten – dies abschließend – zeigen sich Vorteile beim virologischen Ansprechen, bei der Therapieabbruchrate und bei den unerwünschten Ereignissen Grad 3/4, dies im Übrigen auch bei denen, die als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden. Demgegenüber steht auf der Schadensseite eine etwas höhere Kopfschmerzrate, die sich hier nur bei den Männern zeigt. Also ist in der Nutzensaldierung unserer Auffassung nach auch hier sicherlich ein Zusatznutzen abzuleiten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld, Herr Kandlbinder. – Fragen? – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde zunächst auf die nicht vorbehandelten Patienten eingehen wollen. Ich glaube, die vorbehandelten sollten wir im Anschluss diskutieren, um hier nicht den Überblick zu verlieren. Vielleicht zunächst zu den Aids-definierenden Ereignissen. Es ist richtig, dass die Bewertung dieser Ereignisse schwierig ist. Sie haben das dargestellt. Für uns stellt es sich einfach so dar, dass Sie einen in dem Protokoll präspezifizierten Endpunkt mit einer präspezifizierten Auswertung haben. Sie haben innerhalb der Studie die Daten durch einen Medical Monitor bzw. durch ein Clinical Endpoint Committee prüfen lassen. Dann legen Sie im Dossier Post-hoc-Analysen vor, mit denen Sie einzelne Ereignisse ausschließen. Ich möchte übrigens darauf hinweisen, dass Sie den jeweils dazugehörigen Immunstatus oder virologischen Status der Daten im Dossier nicht dargestellt haben. Die Daten haben wir so jedenfalls nicht gefunden. Diese Lage macht es für uns einfach schwierig. Wir haben die Daten verwendet, so wie Sie sie im Studienbericht darstellen, und in diese Bewertung einbezogen. Die Sicherheit oder Unsicherheit dieser Daten ist tatsächlich zu diskutieren.

Zu den unerwünschten Ereignissen. Es ist richtig, wir stellen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dar, und wir stellen zusätzlich die spezifischen Ereignisse dar, bei denen wir besonders auffällige Effekte sehen. Was wir natürlich nicht machen, ist, dass wir das irgendwie arith-

metisch zusammenzählen und sagen, ein Schaden plus ein Schaden ist zwei Schaden, und deshalb ist das groß. Vielmehr beschreiben wir die spezifischen Ereignisse, um darüber zu informieren, wie sich diese Effekte in den Summenparametern, wie zum Beispiel den generellen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, gegebenenfalls darstellen. Sie müssen da nicht beunruhigt sein, dass dieser Schaden dann ein doppelter Schaden ist. Das werden Sie aus unseren Abwägungen so auch nicht sehen. Es ist einfach unbenommen, dass diese signifikanten Effekte sowohl auf der Ebene der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als auch auf der Ebene der Infektionen bestehen. Es gibt eine gewisse Parallelität zu einer Immunschwäche, wenn ich das auch bei Infektionen sehe.

Die Effekte, bei denen wir im Endeffekt keinen Schaden oder Nutzen abgeleitet haben, sind die, die wir nach unserer präspezifizierten Methodik als geringfügig einstufen. Das entspricht einfach unserer präspezifizierten Methodik, die wir selbstverständlich in jedem Verfahren, unabhängig vom Ergebnis, einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich würde als Erstes auf den ersten Punkt eingehen, nämlich das Thema präspezifiziert. Präspezifiziert im Studienprotokoll ist auch, dass nur die Treatment Emergent Adverse Events tatsächlich bewertungs- und sicherheitsrelevant sind, dass die in die Bewertung einzuschließen sind. Das ist auch im gesamten Dossier so vorgenommen worden. Das heißt, die gesamte Bewertung sind nur Treatment Emergent Adverse Events. Bei den Aids-definierenden Ereignissen sind Sie dahin gehend abgewichen, indem Sie die Treatment Emergents, die auch in den Listings genauso und sehr klar gekennzeichnet waren, in die Bewertung eingeschlossen haben.

Kurz noch einmal zu der Erfassung von Aids-definierenden Ereignissen. Die sind nicht als klinischer Endpunkt erfasst. Es ist kein klinischer Endpunkt. Bei der FDA ist es mittlerweile so, dass sie die Erfassung der Aids-definierenden Ereignisse überhaupt nicht mehr vorschreibt. Die Erfassung ist nur noch durch die EMA vorgeschrieben. Es ist auch nicht richtig, dass die Ereignisse inhaltlich bewertet wurden. Sie wurden in den Listings lediglich formal erfasst, und zwar dahin gehend, dass aus den unerwünschten Ereignissen regelmäßig gescreent wurde, und da wurden Aids-definierende Ereignisse, die potenziell welche sein könnten, herausgegriffen und in das Listing getan. Dabei wurde nicht differenziert, ob es vor Therapiebeginn oder nach Therapiebeginn war, sondern die wurden einfach nur gelistet. Das heißt, es ist hier überhaupt keine Bewertung erfolgt, sondern lediglich eine Bewertung im Hinblick darauf, ob dieses Ereignis formal zu erfassen ist.

Zum Thema Immunschwäche. Nein, es ist überhaupt kein Zeichen von Immunschwäche. Wie gesagt, das Immunrekonstitutionssyndrom ist gerade ein Zeichen einer sehr guten immunologischen Wirksamkeit. Sie werden es gesehen haben, sowohl beim virologischen Ansprechen als auch beim immunologischen Ansprechen – bei Letzterem sogar noch zu Woche 96 – zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Das heißt, hier kann man ganz und gar nicht von irgendeiner Immunschwäche sprechen.

Abschließend zur der Doppelzählung. Wenn Sie die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse per se – das war statistisch signifikant – mit einem Schaden belegen, warum dann noch zusätzlich? Sie sagten gerade, es sind nicht zwei Schäden. Es waren sehr wohl zwei Schäden. Wenn Sie in die Nutzenbewertung gehen, so gibt es einen Schaden für Aids-definierende Ereignisse, einen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und einen – sehr unklar beschrieben – für Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Antwort, Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Es ist unbenommen, dass die Bewertung dieser Ereignisse schwierig ist. Ich müsste nur richtigstellen, dass nicht wir die nicht Treatment Emergent Adverse Events primär in die Aids-definierenden Ereignisse einbezogen haben, sondern dass das im Laufe der Studie passiert ist und im Studienbericht so dargestellt wurde. Die Raten, die wir hier in unserer Nutzenbewertung darstellen, entstammen Ihrem Studienbericht.

Noch einmal zu den SUEs und den parasitären Ereignissen. Ich habe beschrieben, was unser Ziel ist. Wir möchten die Gesamtrate darstellen und zusätzlich für spezifische Ereignisse, wo sich auffällige Unterschiede zeigen, dies natürlich auch noch darstellen, weil das eine wichtige Information ist. Wir gehen nicht so vor, dass wir das dann eins plus eins plus eins zusammenzählen und in der Abwägung irgendeine Summen gegenüberstellen. Wir betrachten das dann natürlich in Gänze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich würde gern Herrn Professor Dr. Behrens zur Problematik der Aids-definierenden Ereignisse fragen. Sie haben sich dazu in Ihrer Stellungnahme etwas differenzierter geäußert.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir haben versucht, in der Stellungnahme diesen Punkt ausführlich zu beleuchten, und sehen eine etwas unglückliche Situation, im Nachgang diese Studienprognosen verifizieren oder falsifizieren zu sollen oder zu können. Wenn man sich die Unterlagen anschaut, ist das eine Herausforderung und sollte eigentlich am Ende von Studien auch nicht mehr die Aufgabe sein. Wir würden empfehlen, dass Aids-definierende Ereignisse, wenn sie denn als patientenrelevant eingeschätzt werden – das ist durchaus nachvollziehbar –, auch prospektiv erfasst, entsprechend dokumentiert und zeitnah verifiziert werden müssen, und das auch in einer verblindeten Form und konstant in verschiedenen Studien. Hier haben wir die Situation, dass die Erfassung über unerwünschte Ereignisse erfolgte, offensichtlich heterogen auch in diesen Studien erfasst wurde. Deswegen besteht die Gefahr, dass das nicht wirklich gut vergleichbar ist.

Die Ereignisrate insgesamt ist niedrig, so wie in solchen Studien zu erwarten, und deshalb wohl auch von der FDA nicht so gewichtet worden und erwartet bzw. eingefordert. Bei der EMA gibt es durchaus noch die Pflicht – das ist für uns nachvollziehbar –, Aids-definierende Ereignisse zu dokumentieren.

Uns fällt es schwer, diese Ereignisse im Einzelfall zu bewerten. Uns fällt es allerdings auch schwer, pauschal zu sagen, das sind IRIS-Manifestationen. Das IQWiG hat die Schwierigkeit dieser Diagnose noch einmal betont; das ist für uns auch nachvollziehbar. Das ist eine Herausforderung, weil das tatsächlich retrospektiv ohne Details schwer zu beurteilen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne zu den vorbehandelten Patienten kommen, und zwar zu dem Ergebnis zum virologischen Ansprechen. Da haben wir verschiedene Auswertungen und sind im Gegensatz zu der Aussage im Dossier zu dem Schluss gekommen, dass wir da keinen stabilen Effekt haben. Ich möchte kurz erläutern, warum das so ist. Im Dossier ist eine bestimmte Art der Analyse vorgelegt worden, die als Snapshot-Analyse bezeichnet wird. Diese Analyse hat das Problem, dass Patienten, die zu dem Zeitpunkt, wo der Snapshot gemacht wurde, also wo man das virologische Ansprechen betrachtet, keine Daten haben, in diese Analyse erst einmal nicht eingehen. In der vorliegenden Situation bei den vorbehandelten Patienten ist das hoch kri-

tisch, weil nämlich die Anteile der Patienten, die keine Daten haben, sich zwischen den Gruppen stark unterscheiden. Wenn wir dann auf die Information, die wir zu diesen Patienten haben, schauen, dann sehen wir, dass ein Großteil dieser Patienten sehr wohl eine HIV-RNA unter 50 Kopien/ml hatte. Wir haben also bei diesen Patienten etwas, was nach Ansprechen aussieht, was aber nicht in die Analyse eingeht, weil zu dem Zeitpunkt, wo Sie die Analyse fahren, keine Daten für die Patienten vorliegen.

Es kommt dazu, dass die Patienten, die einen RNA-Wert unter 50 Kopien/ml haben, primär in der Komparatorgruppe vorliegen. Wir haben deshalb also Sensitivitätsanalysen gemacht, um zu prüfen, wie das Ergebnis der Snapshot-Analyse durch diese fehlenden Werte beeinflusst wird. Wir haben zum anderen auf zwei Sensitivitätsanalysen zurückgegriffen, die Sie selbst im Studienbericht gemacht haben, die Missing-gleich-Failure- und Missing-gleich-Excluded-Analysen, halten die aber beide nicht für abschließend aussagekräftig. Wir haben selbst eine weitere Sensitivitätsanalyse gemacht, bei der wir davon ausgegangen sind, dass die Patienten mit den fehlenden Werten zu einem gleichen Anteil eine Response haben, wie das bei den beobachteten Patienten der Fall ist. Diese Analyse und auch eine Ihrer eigenen Sensitivitätsanalysen sind nicht mehr statistisch signifikant. Das heißt für uns, dass das Ergebnis der Snapshot-Analyse kein stabiles Ergebnis ist. – Dies einfach noch einmal als Erläuterung, warum wir bei den vorbehandelten Patienten für das virologische Ansprechen nicht von einem Zusatznutzen ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf erwidern? – Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ja, vielleicht ganz kurz. – Ja, ich habe es gesehen, allerdings basieren alle Sensitivitätsanalysen, ob es Missing gleich Failure, Missing gleich Excluded oder Missing Completely At Random, was Sie noch zusätzlich durchgeführt haben, nur auf Annahmen. Für mich ist es nicht sicher, ob das die Robustheit der Daten tatsächlich stärkt. De facto ist der primäre Endpunkt das virologische Ansprechen zu Woche 48 gemäß Snapshot-Algorithmus. Da gibt es einen statistisch signifikanten Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchten Sie erwidern, Frau Wieseler?

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht ganz kurz. – Der Gruppenunterschied, den Sie da sehen, entspricht in etwa dem Unterschied in den Missings, die Sie da haben, wo Sie den Vorteil auf der Seite des Komparators sehen. Ich kann eigentlich nicht nachvollziehen, dass zum Beispiel auch die FDA diese hochgradige Unsicherheit in der Analyse nicht stärker thematisiert hat. Sie haben Patienten mit weniger als 50 Kopien/ml in der Elvitegravir-Gruppe mit 0,7 Prozent und in der Komparator-Gruppe mit 4,2 Prozent. Dieser Unterschied entspricht in etwa dem, den Sie in der Snapshot-Analyse zum Vorteil von Elvitegravir haben. Das Ergebnis der Snapshot-Analyse ist also hochgradig unsicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt zwei Fragen. Ich hatte einleitend die Fragestellung angesprochen, ob es in irgendeiner Form nachvollziehbar, erklärbar ist, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Nebenwirkungen gibt. Ist das etwas, was in der Praxis in irgendeiner Form erklärt werden kann, oder ist das hier jetzt das Ergebnis der Auswertung und der dort zugrunde gelegten Mechanik? Zweiter Punkt, der mir noch wichtig ist: Ich hatte die Kinderstudie angesprochen, die einarmige Studie. Da ist von mehreren Stellungnehmern gesagt worden, das entspricht den internationalen Standards für Kinderstudien, da kann man eben nicht im größeren Rahmen den Versuch unternehmen, Evidenz zu generieren. Da würde ich gerne eine Aussage für das Protokoll haben. Vielleicht könnten Herr Behrens und

Herr Christensen jetzt etwas zu dem Unterschied geschlechtsspezifischer Nebenwirkungen und auch etwas zur Relevanz für die Kinder sagen. – Bitte schön.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Sehr geehrter Herr Hecken! Ich darf die Gelegenheit kurz nutzen, als Erstes Ihre Frage zu beantworten, aber das Ganze dahin gehend zu beantworten, was für uns der praktische Nutzen zurzeit ist. Wir konnten schon seit Anfang des Jahres, seit die TAF-haltige Kombination Genvoya zugelassen ist, durchaus Erfahrungen in der Praxis sammeln. Es gibt in der Praxis bisher keine Hinweise für geschlechtsspezifische Unterschiede im Nebenwirkungsprofil dieser Substanz. Ich glaube, vielmehr findet tatsächlich zur Zeit eine Umstellung von Patienten von TDF-haltigen Regimen auf TAF-haltige Regime statt, insbesondere um Patienten vor Langzeittoxizitäten – die sind hier erwähnt worden – in Form von möglichen Nierenschäden, einer möglichen Nierentoxizität, und auch negativen Einflüssen auf den Knochenstoffwechsel zu bewahren. Insofern kann man wirklich sagen, dass TAF für uns durchaus eine Verbesserung der bestehenden Therapieoption darstellt. Ich glaube, dies spiegelt sich auch in den Leitlinien wider, die für uns neben einer wirtschaftlichen Verordnung bindend sind. Da sind TAF-haltige Regime für unbehandelte Patienten für die First-Line-Therapie tatsächlich das, was zurzeit im Vergleich zu TDF-haltigen Regimen empfohlen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): In Bezug auf die Fragen des Zusatznutzens für Kinder und Jugendliche ist es für uns von der Einschätzung her eine unglückliche Situation. Wir haben nach den Jahren regelhaft erreicht, dass Zulassungen auf der Ebene der EMA für Kinder und Jugendliche erwirkt werden können. Leider erfüllen diese Studien häufig nicht die Kriterien, die im Rahmen dieser Zusatznutzenbewertung angelegt werden. In Anbetracht der Schwierigkeit der Behandlung der jugendlichen Patienten und der häufig besseren Nebenwirkungsprofile – das gilt in diesem Fall auch für Genvoya – finden wir es immer sehr bedauerlich, dass in der Regel kein Zusatznutzen für die Jugendlichen konstatiert werden kann, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass es sich wahrscheinlich um 100 bis 120 Kinder und Jugendliche in Deutschland handelt, die potenziell mit diesem Medikament behandelt werden könnten. Das ist eine verschwindend kleine Gruppe. Aber die Einschätzung vonseiten der Pädiater und auch der entsprechenden Gruppen in unserer Fachgesellschaft ist, dass wir ganz klar einen Mehrwert dieses Medikaments und vieler anderer Medikamente im HIV-Bereich für Kinder und Jugendliche erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller

Frau Dr. Chr. Müller: Ich möchte noch einmal zurückgehen. Ich weiß nicht, ob das jetzt stört oder ob wir erst hier weiter diskutieren, denn die Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ist auch ein sehr wichtiges Thema. Vielleicht dazu ganz kurz eine Frage an die Experten. Wie sind Ihre Erfahrungen in der Praxis? Sie haben sich kurz dazu geäußert, dass Sie es für notwendig halten würden, dass diese Therapieoption auch für Jugendliche da ist. Wie ist Ihre praktische Erfahrung für diese Altersgruppe, die körperlich und von der Pharmakokinetik her Erwachsenen schon relativ nahe sind? Es gibt da dann natürlich andere Einflussfaktoren.

Meine zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Frau Dransfeld, es geht um die Snapshot-Analyse. Sie leiten aus den Ergebnissen einen Zusatznutzen ab. Das IQWiG hat sich positioniert. Es sieht die Ursache primär in den Missings, die dann zu diesem Bild führen. Vielleicht sagen Sie noch etwas dazu, wie Sie das sehen, Snapshot ist – das sagt schon der

Name – eine Momentaufnahme, zu diesem Zeitpunkt. Wenn dann eine gewisse Imbalance da ist, kann genau dies auftreten. Warum wollen Sie daraus einen Zusatznutzen generieren, den Sie insgesamt übertragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Praktiker, Teil eins. Wer macht es? – Herr Professor Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Ich versuche, es an einem praktischen Beispiel deutlich zu machen. Ein TAF-haltiges Regime oder auch das Genvoya hätte für Jugendliche ganz klar den Vorteil, dass sich eine deutlich verringerte Knochentoxizität abzeichnet. Das Problem ist die reduzierte Knochendichte unter HIV-Infektion ohnehin, und mit der Behandlung von TDF ist es noch akzentuierter. Kinder und Jugendliche sind im Knochenaufbau. Die Befürchtung ist konkret, dass durch die langzeitige Therapie mit TDF bei den Jugendlichen keine so hohe Knochendichte für die lebenslange Perspektive erreicht wird und damit ein TAF-haltiges Regime bevorzugt werden würde. Der zweite Aspekt wäre die Fixdosis-Kombination mit mehreren Substanzen, um die Tablettenzahl in Zeiten der schwierigen pubertären Situation vieler Jugendlicher zu reduzieren und damit die Einnahmehäufigkeit zu optimieren. Dies kann gleichzeitig eine Herausforderung sein, wenn Dosisanpassungen notwendig sind. Deswegen habe ich den klinischen Aspekt der Knochendichte vorgestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller?

Frau Dr. Chr. Müller: Sie sehen die potenziellen Vorteile – es wurde ja nicht gezeigt, das ist klar – in der Compliance, verständlicherweise, weniger Tabletten zu schlucken, und dann einen Aspekt, der für die Jugendlichen eigentlich spezifisch ist, nämlich dass die Knochen sich noch im Aufbau befinden. Sie postulieren, dass das etwas wäre, was man nicht in diesem Ausmaß von Erwachsenen übertragen könnte und wo man gerne wissen würde, wie es bei den Jugendlichen aussieht. Ich frage nur.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Der Effekt auf die Knochendichte wäre vielleicht auch bei Jugendlichen messbar. Es geht aber um die Projektion, die größtmögliche Knochendichte im Alter zwischen 20 und 30 Jahren zu erreichen. Die Befürchtung ist, dass langfristig behandelte Kinder und Jugendliche das in deutlich geringerem Maße erreichen. Es gibt Daten aus der Behandlung von Schwangeren und auch Neugeborenen, dass die Knochendichte tatsächlich signifikant niedriger ist. Daraus postulieren wir, dass eine Therapie über 10, 15 Jahre im ersten Lebensabschnitt diese Knochendichte weiter reduziert. Entscheidend für die Knochendichte des Lebens ist allerdings das absolute Maximum der Knochendichte, das jenseits des 20. Lebensjahres erreicht wird und das möglicherweise unter der TDF-Therapie bei Kindern deutlich eingeschränkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht darf ich kurz dazu ergänzen. Wir sehen eine mögliche Knochentoxizität schon auch als relevant für Erwachsene. Es gibt dazu gute Daten, die dieses Jahr vorgestellt worden sind, eine große Patientenzahl aus den USA. Dort gibt es große Kohorten, die gezeigt haben, dass es bei HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für Frakturen und Knochenerkrankungen gibt. Es ist bei Jugendlichen akzentuierter, spielt aber auch für Erwachsene eine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dransfeld, Teil zwei.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Zu Ihrer Frage zu dem Snapshot-Algorithmus. Ja, die Daten sind, genau wie Sie sagen und genau wie auch Frau Wieseler es sagt, mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Aber wir glauben eben, dass auch die Sensitivitätsanalysen natürlich mit Annahmen hinterlegt sind, die auch nicht zu einer größeren Sicherheit führen. Man kann sicherlich auf beiden Seiten argumentieren. Dessen ungeachtet ist es am Ende ein statistisch signifikanter Vorteil beim primären Endpunkt. Vor allen Dingen ist es auch so, dass wir bei den vorbehandelten Patienten nicht nur auf Basis des virologischen Ansprechens Nutzen abgeleitet haben, sondern vor allen Dingen aufgrund des Verträglichkeitsprofils, nämlich aufgrund des Vorteils bei den unerwünschten Ereignissen Grad 3/4 und der Therapieabbruchrate.

Darf ich an dieser Stelle noch etwas zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden ergänzen? Wir sehen in den Daten überhaupt keinen Hinweis auf geschlechtsspezifische Unterschiede. Um das vielleicht noch zu spezifizieren: Es ist ein Schaden bei der Systemorganklasse des Nervensystems abgeleitet worden. Wenn man das genauer anschaut, dann stellt man fest, es sind tatsächlich primär die Kopfschmerzen, bei denen bei den männlichen Patienten ein Unterschied besteht. Wir sprechen hier von Raten von 7 Prozent unter Genvoya und 4 Prozent respektive 3 Prozent unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Frauen sind Kopfschmerzen generell häufiger. Das sehen wir hier auch. Da gibt es keinen Unterschied. Ich würde sehr vorsichtig sein, hier tatsächlich einen geschlechtsspezifischen Unterschied abzuleiten. Ich glaube, es geht hier um die spezifische Nebenwirkung, die zu betrachten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich der mehrmals festgestellten hochrelevanten Vorteile von TAF versus TDF, so wie Sie es eben dargestellt haben. Wenn die Vorteile hinsichtlich Knochendichte und Nierenfunktion so evident sind, stellt sich auch die Frage, weshalb es bis jetzt noch keine Monosubstanz mit Tenofoviralfenamidfumarat gibt. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, wann damit zu rechnen ist, dass das auch als Monosubstanz verfügbar sein kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Es sind im Grunde zwei Fragen. Die erste ist dahin gehend, warum man hier keinen Unterschied sieht. Der große Vorteil von TAF zeigt sich gegenüber TDF. Wir haben hier keinen methodisch sauberen Vergleich zwischen den beiden Substanzen bzw. den beiden Backbones, weil der Vergleich durch vollkommen unterschiedliche Kombinationspartner sowohl bei den nicht vorbehandelten als auch bei den vorbehandelten Patienten komplett verzerrt ist. Wir haben bei den nicht vorbehandelten – das wissen Sie – einen indirekten Vergleich vornehmen müssen. Das Problem war, dass in der Vergleichsstudie bestimmte Parameter überhaupt nicht vorgelegen haben, die wir da hätten vergleichen können.

Zu Ihrer zweiten Frage, zur Einzelsubstanz bzw. dem Backbone bestehend aus TAF und FTC. Dieses Dossier reichen wir am nächsten Donnerstag ein. Das heißt, das wird in Kürze zur Verfügung stehen, sprich: nächsten Montag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Christensen, bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht darf ich dazu ergänzen, weil Sie explizit nach einer Monosubstanz gefragt haben. Wir haben in diesem Jahr, gerade vor wenigen Wochen auf dem europäischen Leberkongress, tatsächlich Daten bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B

gesehen. TDF, Handelsname Viread, ist auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Dort gab es einen Vergleich jeweils mit den beiden Monosubstanzen TDF vs. TAF. Man hat bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B interessanterweise die gleichen Effekte gesehen. Bei gleicher Wirksamkeit gab es einen geringeren Einfluss von TAF auf den Knochenstoffwechsel und die Nierenfunktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? Keine. Dann würde ich Ihnen noch die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen, was relevant ist. Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Ich denke, die relevanten Aspekte haben wir in der letzten Stunde ausführlich diskutiert. In der Zusammenfassung vielleicht noch einmal drei Aspekte, die aus unserer Sicht relevant sind. In der klinischen Praxis werden bereits heute 3.000 Patienten mit Genvoya behandelt. Es gibt hier also schon eine breite Erfahrungsbasis, die sich sehr positiv darstellt. Zweitens. Genvoya wurde direkt in die medizinischen Leitlinien als bevorzugte Empfehlung aufgenommen. Drittens. Die vom IQWiG hergeleiteten Schäden für das Präparat haben mit der Versorgungsrealität nichts zu tun und können nach unserer Auffassung so nicht stehen bleiben. – Das wäre aus unserer Sicht die Zusammenfassung. Mehr, glaube ich, gibt es nicht zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Zusammenfassung, Herr Kandlbinder. Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir werden das jetzt selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidungen einbeziehen, was heute in der letzten Stunde erörtert worden ist. Danke, dass Sie da waren. Diese Anhörung ist damit beendet.

Schluss 11.02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

**Vorgang: Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/
Tenofoviralfenamidfumarat**

Stand: Februar 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

Zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen >12 Jahre

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu: Cobicistat (vom 18.09.2014) Dolutegravir (vom 07.08.2014) Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) (vom 19.06.2014) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir (vom 05.12.2013) Ralpivirin (vom 05.07.2012) Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (vom 05.07.2012)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	Nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

**Wirkstoff
ATC-Code
Handels-
name**

Zu bewertendes Arzneimittel:

Proteasehemmer (PI)

Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Crixivan ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsene angezeigt.
Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®</p>	<p>REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert.</p> <p>Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor.</p> <p>Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.</p>
<p>Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®</p>	<p>APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.</p> <p>Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von APTIVUS bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.</p> <p>Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von APTIVUS leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten</p>
<p>Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®</p>	<p>PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA 400mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antiretroviral nicht vorbehandelt (ART naiv) sind (siehe Abschnitt 4.2). • ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir- Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen. <p>Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART-vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)

<p>Zidovudin (ZDV/AZT) J05AF01 Retrovir®</p>	<p>Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen.</p>
<p>Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®</p>	<p>VIDEX ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.</p>
<p>Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®</p>	<p>Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.</p>
<p>Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch</p>	<p>Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.</p>
<p>Abacavir (ABC) J05AF06 Ziagen®</p>	<p>Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Ziagen nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Tenofovir disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet.</p> <p>Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen.</p> <p>Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.</p> <p>Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet.</p> <p>Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen.</p> <p>Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.</p>
<p>Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)</p>	
<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf N.in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase- Hemmern (NRTIs). Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch</p>	<p>Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm³ oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p>
<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intence[®]</p>	<p>INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen INTELENCE in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant[®]</p>	<p>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. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.</p>
<p>Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen</p>	
<p>Lamivudin und Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch</p>	<p>ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abacavir und Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Kivexa®</p>	<p>Kivexa ist eine fixe Kombination aus zwei Nukleosidanaloga (Abacavir und Lamivudin). Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Kivexa nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>
<p>Emtricitabin und Tenofoviridis oproxil (FTC/TDF) J05AR03 Truvada®</p>	<p>Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abacavir und Lamivudin und Zidovudin (ABC/3CT/AZT) J05AR04 Trizivir®</p>	<p>Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen. Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen. Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nukleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Trizivir nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Trizivir nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>
<p>Efavirenz und Emtricitabin und Tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) J05AR06 Atripla®</p>	<p>Atripla ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Atripla ist zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angezeigt, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Bestandteile von Atripla führen. Der Beleg des Nutzens von Atripla ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden. Zur Anwendung von Atripla bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Atripla und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Emtricitabin und Rilpivirin und Tenofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) J05AR08 Eviplera®</p>	<p>Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind</p>
<p>Cobicistat und Elvitegravir und Emtricitabin und Tenofovir disoproxil (COBI/EVG/FTC/TDF) J05AR09 Stribild®</p>	<p>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 Stribild assoziiert sind. Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden</p>
<p>Lopinavir und Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®</p>	<p>Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Andere antivirale Mittel

<p>Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®</p>	<p>Fuzeon ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein</p>
<p>Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®</p>	<p>ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren</p>
<p>Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®</p>	<p>CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Diese Indikation beruht auf den Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten</p>
<p>Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®</p>	<p>Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.</p>
<p>Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®</p>	<p>Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.</p>

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	12
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	12
Systematische Recherche:	12
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	15
Cochrane Reviews	21
Systematische Reviews.....	32
Leitlinien.....	43
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	51
Primärstudien	55
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	56
Literatur	58
Anhang	61

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamidfumarat zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen >12 Jahre

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die

letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.02.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 683 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 128 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **30** Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.



Abkürzungen

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Anti-Retroviral Therapy
ARV	antiretroviral
ATV/r	Atazanavir/ritonavir-boosted
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AZT	Azidothymidin (Zidovudin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
cobi	cobicistat
CrCl	creatinine clearance
d4T	Stavudin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ddl	Didanosin
DRV/r	Darunavir/ritonavir-boosted
DTG	dolutegravir
EFV	Efavirenz
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat-boosted
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	integrase strand transfer inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPV/r	Lopinavir/ritonavir-boosted
MVC	Maraviroc
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat)
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2014 [1]</p> <p>IQWiG-Berichte – Nr-216 Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) – gemäß § 35a SGB V, 28.03.2014</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>⇒ Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovidisoproxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Population:</p> <p>⇒ Die Bewertung bezieht sich auf antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind</p> <p>Endpunkte:</p> <p>⇒ Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p>⇒ Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgelegt. Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von RPV/FTC/TDF im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Tabelle 5: RPV/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Anwendungsgebiet</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.</td> <td style="padding: 2px;">Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</td> <td style="padding: 2px;">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 2px; font-size: small;">HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)</td> </tr> </tbody> </table>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt	HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)		
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens								
Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt								
HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)										
<p>IQWiG, 2014 [2]</p> <p>IQWiG-Berichte – Nr-221 Dolutegravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 12.05.2014</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>⇒ Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>⇒ Fragestellung:</p>									

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Therapienaive Erwachsene Nicht ART-vorbehandelte Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	Therapienaive Jugendliche Nicht ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	Vorbehandelte Erwachsene ART-vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
4	Vorbehandelte Jugendliche ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	

ART: antiretrovirale Therapie

Population:

- ⇒ Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind
- ⇒ Für Frage 3 und 4 wird die Population der vorbehandelten Patienten in Patienten mit und ohne Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren (INI) aufgeteilt

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
SPRING-1	Dolutegravir 50 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg ^a /200 mg jeweils als Fixkombination einmal täglich	Efavirenz 600 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg ^a /200 mg jeweils als Fixkombination einmal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikation: Barbiturate, Carbamezapine, Glitazone, Glucocorticoide, Modafinil, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (Dolutegravirarm); Astemizol, Bepriidil, Cisaprid, Midazolam, Pimozid, Triazolam und Mutterkornalkaloide (Efavirenzarm)
SINGLE	Dolutegravir 50 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg als Fixkombination einmal täglich + Placebo für EFV/TDF/FTC Fixkombination einmal täglich	Efavirenz 600 mg Tenofovir 300 mg Emtricitabin 200 mg/ (EFV/TDF/FTC) als Fixkombination einmal täglich + Placebo für Dolutegravir + Placebo für ABC/3TC Fixkombination einmal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikation: Induktoren des Enzyms CYP3A4, Inhibitoren der Enzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 sowie deren Isoenzyme und Wirkstoffe, die den Serumspiegel von Dolutegravir senken

a: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 136 mg Tenofovir bzw. 245 mg Tenofoviridisoproxil
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovir

Endpunkte:

- ⇒ Mortalität (Gesamtmortalität)
- ⇒ Morbidität (AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse); Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“; HIV-Symptomatik (HIV-Symptom Distress Module [SDM])
- ⇒ Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	<p>⇒ Nebenwirkungen (Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (Division of AIDS [DAIDS]); Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC]); Hautausschlag (preferred term [PT]); Psychiatrische Erkrankungen (SOC); Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC))</p> <p>Berücksichtigte Studien: (s. Anhang dieser Synopse → Tab.1)</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p><u>Fragestellung 1: Therapienaive Patienten</u></p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>⇒ ein Beleg für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich (In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)</p> <p><u>Jugendliche ab 12 Jahren</u></p> <p>⇒ kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber Efavirenz</p> <p><u>Fragestellung 2: Vorbehandelte Patienten</u></p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>⇒ Bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine INI-Therapie angezeigt ist, ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering.</p> <p>⇒ Bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine INI-Therapie <u>nicht</u> angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p> <p><u>Jugendliche ab 12 Jahren</u></p> <p>⇒ Für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [3]</p> <p>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 – Cobicistat, 18. September 2014</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Cobicistat (Tybost®) wird als pharmakologischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die pharmakokinetische Verstärkung (Booster) für Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen ist: <u>Ritonavir</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u></p>

	<p>⇒ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2014 [4] Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir, 7. August 2014</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Eckpunkte der Entscheidung:</u></p> <p>⇒ Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dolutegravir ist der 15. Februar 2014.</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay ®) gemäß Fachinformation:</u></p> <p>⇒ Dolutegravir (Tivicay®) ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u></p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 J.</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt</p> <p>⇒ (1) zVT = Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-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.</p> <p>⇒ (1) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p>⇒ (2) zVT = Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>⇒ (2) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [5] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der</p>

<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet), 19. Juni 2014</p>	<p>nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u></p> <p>⇒ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2013 [6]</p> <p>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, 05. Dezember 2013</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ 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.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u></p> <p>a) Therapienaive Patienten</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Therapieerfahrene Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind</p> <p>⇒ zVT = 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.</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2012 [7]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ 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.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p>

<p>Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin, 05. Juli 2012</p>	<p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:</u></p> <p>⇒ Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2012 [8]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil, 5. Juli 2012</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u></p> <p>⇒ Eviplera® wird zur 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 angewendet.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin:</u></p> <p>⇒ Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>

Cochrane Reviews

<p>Magula N/ Dedicoat M. 2015 [9]</p> <p>Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ Evaluate the evidence supporting the effects of stavudine at dosages that are lower than standard dosage and the applicability of available data in resource-limited settings where stavudine use plays a critical role.</p> <p>⇒ Compare the <u>safety</u> and <u>virologic efficacy</u> of low dose versus high dose stavudine for treating HIV-1 infection.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>⇒ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Types of studies: Randomised, controlled blinded and non-blinded clinical trials</p> <p>Population: HIV infected adults treated with combination ART</p> <p>Intervention: Low dose stavudine</p> <p>⇒ <i>Low dose stavudine</i> is described as the stavudine dosage of 30 mg BD or less for patients with a body weight of 60 kg or more and less than 30 mg BD for patients with a body weight of less than 60 kg</p> <p>Komparator: high dose stavudine</p> <p>⇒ <i>High dose stavudine</i> is described as the standard dosage of 40 mg BD or greater for patients with a body weight of 60 kg or more and 30 mg BD dosage for those with a body weight of less than 60 kg</p> <p>Endpunkt:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Viral load < 200 copies/ml; Major side-effects leading to drug discontinuation such as lactic acidosis, pancreatitis or severe peripheral neuropathy</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Less severe side-effects e.g. mild peripheral neuropathy, lipodystrophy, rash, etc.</p> <p>Suchzeitraum: 1996 to 2008 (conducted on 10 September 2008); The searches were repeated on 5 June 2009 for the period 2008 to 2009, on 23 November 2012 for the period 2009 to 2012 and on 5 February 2014 for the period 2012-2014.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=147)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>⇒ Cochrane Collaboration tool (Higgins 2008) for assessing the risk of bias for each individual study</p> <p>⇒ Using comprehensive search strategies, which included searching scientific literature from a wide range of databases, published or unpublished, written in any language to minimized the potential for reporting bias</p>

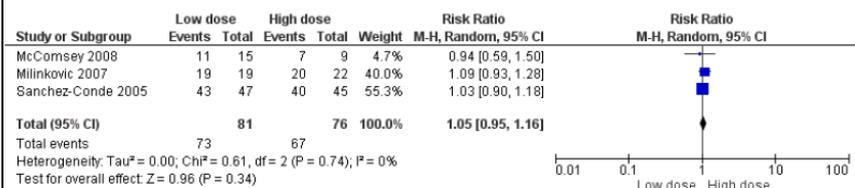
3. Ergebnisdarstellung

Primary Outcomes

Viral load < 200 copies/ml

- ⇒ cut-off for viral load suppression is reported at different levels in each of the studies:
 - The trials of McComsey 2008 & Sanchez-Conde 2005 using a cut-off of 50 copies/mL
 - Milinkovic 2007 using a cut-off of 200 copies/mL.

Figure 4. Forest plot of comparison: 2 Low dose vs high dose stavudine, outcome: 2.1 Proportion of participants with HIV-1 RNA < 200 copies/ml.



Major side-effects

- ⇒ There were no differences in lactic acidosis between the low dose and high dose stavudine arms and no reported major side-effects that led to discontinuation of treatment in all three trials.
- ⇒ There was no associated significant changes in body fat composition.
- ⇒ In the Milinkovic 2007 and McComsey 2008 there was an increase in limb fat in both the low dose arms and a reduction in both high dose arms, however the changes were not statistically significant.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- ⇒ The most significant finding of this review is that in all three trials, participants were all ART experienced and had sustained virologic suppression at the time of enrolment.
- ⇒ This systematic review identified only three small trials that evaluated virologic efficacy and safety of high dose versus low dose stavudine.
- ⇒ All three trials were conducted in developed countries and none reported from developing countries yet stavudine remains a component of ART combination therapy in many developing countries.
- ⇒ It was not possible to perform a meta-analysis on these trails. Individual results from the trials were imprecise and have not identified a clear advantage in virologic efficacy or safety between low and high dose stavudine.
- ⇒ Furthermore, enrolled participants were treatment experienced with sustained virologic suppression and so existing data cannot be generalized to settings where stavudine is currently used in ART naive patients with high viral loads. Stavudine dose reduction trials in ART naive patients, in developing countries where stavudine is still being used are warranted as the phasing out of stavudine that is recommended by

	WHO may not be immediately universally feasible.
<p>Cruciani M, et al. 2013 [10]</p> <p>Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ The aim of this review is to combine randomised, controlled trials to examine whether in patients with undetectable viraemia simplification treatment with ABC-based triple-nucleoside combinations has similar rates of efficacy and tolerability compared with a continued PI regimen or simplification with NNRTIs (efavirenz or nevirapine) containing regimen. Meanwhile, it offers the opportunity to address the risk of cardiovascular disease in ABC-treated patients and comparators.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Chronically HIV-infected adult patients treated with a PI-containing regimen (PI or boosted PI), with undetectable viral load (HIV-1 RNA below the cut-off value as defined in individual studies).</p> <p>Therapienaive sowie vorbehandelte Patienten</p> <p>Intervention/Komparator:</p> <p>Patients on a PI-containing regimen had three possibilities:</p> <p>1. Continue the PI regimen or switch to a simplification maintenance regimen, including 2. Switch to a NNRTI (EFV or NVP) containing regimen, or 3. Switch to a triple-NRTI regimen (ABC-AZT-3TC (Trizivir®))</p> <p>1 and 2 are controls, 3 is the experimental intervention. If a trial had all three options, we compared the experimental group to each of the 2 control groups (1 vs 3, and 2 vs 3); in this case, to avoid double-counts in the experimental group, we split the 'shared' group (3 NRTI) into two groups with smaller sample size, and include two independent comparisons.</p> <p>Endpunkte</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Proportion of patients discontinuing or switching antiretroviral therapy due to virologic failure; Rates of patients with adverse events requiring treatment interruption or switching, or both; Overall rates of treatment interruption or switching, or both; Death (all cause); Occurrence of myocardial infarction and cardiovascular disease; Occurrence of new</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=1675)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed after a successful treatment with PI containing ART.</p> <p>⇒ Overall failure (8 studies, n=1.606); Triple nucleoside combination (N=693 participants) vs PI continuation (n=466) vs. NNRTI simplification (n=477).</p> <p>⇒ no significant difference between the participants on triple nucleoside</p>

	<p>combination and controls (RR 0.88, 95%CI 0.74 to 1.04), either PI-based (RR 0.80, 95%CI 0.62 to 1.03) or NNRTI based (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24). There was some degree of heterogeneity, and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ Virologic Failure (8 studies, n=1,587); Triple nucleoside combination (n=689) vs. PI continuation (n=461) vs. NNRTI simplification (n=437).</p> <p>⇒ no significant difference between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 1.39, 95% CI 0.95 to 2.02), either PI-based (RR 1.49, 95% CI 0.72 to 3.08) or NNRTI based (RR 1.32, 95% CI 0.89 to 1.97), though the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls. A random effect model was applied (I² = 18 %).</p> <p>⇒ Discontinuation for Adverse Events (8 studies, n=1,597); Triple nucleoside combination (n=689) vs. PI continuation (n=461) or to NNRTI simplification (n=447).</p> <p>⇒ no significant difference between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 0.68, 95% CI 0.44 to 1.07), either PI-based (RR 0.77, 95% CI 0.39 to 1.53) or NNRTI based (RR 0.63, 95% CI 0.34 to 1.18), the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of lower incidence of side effects in the experimental group. There was substantial heterogeneity (I² =57%), and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ Change in lipids and in CD4 cells from baselines were reported in 7 studies, but inconsistency in reporting these data did not allow quantitative analysis.</p>
	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>⇒ The strategy of switching to triple nucleoside regimens shows weak evidence of lower incidence of side effects and a higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls.</p> <p>⇒ Simplification with 3NRTI holds the advantages of preserving other classes of antiretroviral drugs, to lower blood lipids, and to be cost effective and simple to administer. Thus, simplification with triple nucleoside regimens AZT + 3TC + ABC should be still considered for individuals who are unable to tolerate or have contraindications to NNRTI or PI based regimens.</p> <p>⇒ Though studies in the current review were conducted between 2001 and 2010, the large majority of patients from studies analysed received old PI regimens (e.g., indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) not longer recommended by International Guidelines.</p>
<p>Shey MS, et al. 2013 [11] Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple nucleoside combination.</p>

<p>treatment of HIV infection and AIDS</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-infected, antiretroviral-naive patients (> 13 year)</p> <p>Intervention/Komparator: Treatment of HIV infection with co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine as initial therapy vs. treatment based on PIs or NNRTIs</p> <p>Endpunkte:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> suppression of viral activity;</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> CD4 cell count, Severe adverse events, Clinical lipodystrophy manifestations, Total cholesterol, Triglyceride level, Treatment adherence</p> <p>Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche: bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2247)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ Virological failure (3 trials, n=1687)</p> <p>⇒ There was significant heterogeneity between the included trials.</p> <p>⇒ Not significant: Overall, there was no significant difference between the participants on NRTIs and those on either PI-based or NNRTI-based therapy (RR 1.14, 95% CI 0.56 to 2.32)</p> <p>⇒ 2 studies (n=540) did not find a significant difference in the incidence of virological failure between participants on NRTIs and those on a PI (i.e. nelfinavir or atazanavir) (RR 0.82, 95% CI 0.50 to 1.36; heterogeneity P= 0.21, I²=35%).</p> <p>⇒ 1 Study (n=1147) found that participants on NRTIs had a significantly higher incidence of virological failure than did those on the NNRTI efavirenz (RR 1.93, 95% CI 1.46 to 2.55).</p> <p>⇒ Virological suppression (4 studies, n=2247)</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was significant heterogeneity between the four studies. <p>⇒ Not significant: 3 Studies finding no significant differences between comparison groups and 1 study finding NRTIs to be inferior to efavirenz.</p> <p>⇒ We found no significant differences between NRTIs and either PIs or NNRTIs on CD4+ cell counts (3 trials, n=1687: mean difference -0.01, 95% CI -0.11 to 0.09, I²=0%),</p> <p>⇒ the incidence of severe adverse events (4 trials; n=2247: RR 1.22, 95% CI 0.78 to 1.92, I²=62%)</p> <p>⇒ and hypersensitivity reactions (RR 4.04, 95% CI 0.41 to 40.02, I²=72%).</p>
	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>⇒ large trial found the co-formulated abacavir-lamivudine-</p> <p>⇒ zidovudine regimen to be virologically inferior to a regimen containing</p>

	<p>efavirenz and two or three nucleoside analogues after 32 weeks;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 2 studies found the triple nucleoside fixed-dose combination to be equivalent to nelfinavir- and atazanavir-based regimens in maintaining virological suppression over 96 weeks and 48 weeks, respectively; ⇒ 1 Study found viral suppression to be relatively superior in the coformulated abacavir-lamivudine-zidovudine arm compared to the co-formulated lopinavir-ritonavir arm after six months of therapy. ⇒ The significant heterogeneity of effects was largely due to differences in the control therapy used in the included trials (i.e. NNRTIs or PIs). ⇒ We found that co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine remains a viable option for initiating anti-retroviral therapy, especially in HIV-infected patients with pre-existing hyperlipidaemia and those who do not tolerate ritonavir. ⇒ The varied geographical locations of the included trials augment the external validity of our findings. ⇒ We are moderately confident in our estimate of the treatment effects of the triple NRTI regimen as initial therapy for HIV infection. In the context of the GRADE approach, such moderate quality of evidence implies that the true effects of the regimen are likely to be close to the estimate of effects found in this review.
<p>Mbuagbaw LCE, et al. 2010 [12]</p> <p>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)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 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. <hr/> <p>2. Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <p>Population: Therapie-naïve Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten oder zur sexuellen Transmission von HIV)</p> <p>Intervention: EFV+2 NRTIs</p> <p>Komparator: NVP+2 NRTIs</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Anteil (%) der Patienten mit einer nicht feststellbaren Plasma HIV RNA Konzentration(Viruslast) über Zeit (virologischer Erfolg), Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, Therapieabbruchrate ⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an CD4 Zellen (immunologisches Ansprechen); Therapieversagen, Prävention der sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p>Suchzeitraum : 1996-2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1688)</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, GRADE</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Virological success (4 studies) at 48 weeks was comparable in both arms of all (RR= 1.02; 95% CI 0.96 to 1.10, P=0.44). ⇒ Mortality (4 studies): There were no differences between EFV and NVP containing regimens (RR = 0.89; 95% CI 0.50 to 1.57, p= 0.66) ⇒ Resistenzentwicklung (1 Studie): niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierten Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99). ⇒ <u>Keine stat. signifikanten Unterschiede</u> hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, der Mortalität, Progression zu AIDS, Abbruchrate und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. <p><u>EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Virological success (3 studies): similar in both arms (RR=1.11; 95% CI 0.94 to 1.31, P= 0.27). ⇒ Mortality (3 studies): lower in the EFV arms (RR = 0.41; 95% CI 0.18 to 0.94, p=0.01) ⇒ Discontinuation rate (2 studies): The EFV-containing arm had a higher rate of discontinuation than the NVP-containing arm (RR= 1.48; 95% CI 1.15 to 1.90, p= 0.002). ⇒ <u>Keine stat. signifikanten Unterschiede</u> hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, Progression zu AIDS und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer, dem Studiensetting und dem NRTI Backbone (die NRTIS in den Studien waren: AZT, 3TC, d4T, ddl, DDI, ABC) ⇒ Ergebnisse dominiert durch die 2NN Studie (60% der randomisierten Patienten)
<p>Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. 2010 [13]</p> <p>Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 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. <p>2. Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <p>Population: Therapie-naive HIV-Patienten (Erwachsene und Kinder), die eine Initialtherapie benötigen (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten)</p>

	<p>→ Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt</p> <p>Intervention/ Komperator: 3er Kombinationstherapie basierend auf entweder einem d4T Regimen oder einem AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder d4T oder AZT) plus einem dritten NRTI, NNRTI oder PI.</p> <p>Endpunkt:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung</p> <p>Suchzeitraum: 1995-2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=2.159)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddl</p> <p>⇒ Hauptergebnisse (gepoolt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>nicht stat. signifikanten Ergebnisse</u> 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 (<u>nicht signifikant</u>) • Keine Angaben zu dem Risiko einer sexuellen Transmission von HIV
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Vergleichbarkeit).</p> <p>⇒ Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft (GRADE)</p> <p>⇒ Offenes Design in vielen Studien</p> <p>⇒ Viele kleine Studien (nur eine mit >300 Patienten)</p> <p>⇒ Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone</p> <p>⇒ Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddl</p> <p>⇒ Das dritte AM in den Studien war: IDV,NVP, NFV, RTV, EFV</p>

	<p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>⇒ aus der Evidenzsynopse 2014-B-21 übernommen</p>
<p>Humphreys EH, et al. 2010 [14]</p> <p>Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail firstline antiretroviral therapy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ 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.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene HIV Patienten mit Versagen der initialen Therapie (in low- and middle income Ländern)</p> <p>Intervention/Komparator: Lamivudin (3TC) (jedes 3- oder 4- Wirkstoff-Secondline-Regime, das Lamivudin und einen Komparator enthält) vs. Kein Lamivudin in der Secondline Therapie</p> <p>Eingeschlossene Studien: 4</p> <p>⇒ 1 RCT, 1 Non-randomized-study, 2 conference abstracts</p> <p>⇒ Klare Definition von Therapieversagen auf der Basis von klinischen, immunologischen und/oder virologischen</p> <p>Endpunkte:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Mortalität</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Severe adverse events, Clinical response to ART, Adherence, tolerance, retention, Virologic response to ART, Immunologic response to ART, Drug Resistance</p> <p>Suchzeitraum: 1995- 2009 (Update zu Review aus 2007)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n= k.A.), davon 1 RCT (n=136), 1 Observationsstudie, 2 Abstracts</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT gute Qualität, die 3 anderen Untersuchungen konnten wegen fehlender Informationen nicht bewertet werden <p>Very few studies of relevance were identified: 1 RCT (n=136) 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. Proportion of patients achieving VL <50 copies/ml with a Follow-up of 48 weeks: RR 1.29 (95% CI 0.92 – 1.8).</p> <p>No direct comparisons of boosted PIs in second-line treatment after first-line failure in an NNRTI-based regimen were identified.</p>
<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>⇒ There is insufficient direct evidence to evaluate second-line therapies in patients failing first-line regimens with NNRTI + two NRTIs.</p> <p>⇒ Current clinical practice for treatment of patients with HIV who fail first-</p>	

	<p>line treatment is based on individualised treatment decisions based on resistance testing and clinician choice and/or the availability and affordability of second-line regimens.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med ⇒ aus der Evidenzsynopse 2014-B-21 übernommen</p>
<p>Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. 2010 [15] 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 (Review)</p>	<p>1. 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</p> <hr/> <p>2. Methodik ⇒ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Therapie-naïve HIV Patienten (mind. 18 Jahre alt) die eine Initialtherapie benötigen. (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten) → Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit begleitender Hepatitis B Infektion; Patienten mit begleitender Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt</p> <p>Intervention/Komparator: Vergleich der 3er Kombinationstherapien basierend auf entweder TDF Regimen oder AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder TDF oder AZT) plus einem dritten NRTI oder NNRTI.</p> <p>Endpunkte:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/ Toleranz/ Retention</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung</p> <p>Suchzeitraum: 1995-2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=586)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ DUFIN Studie: AZT+3TC +NVP vs. TDF+3TC+NVP: kleine französische Studie. Anfänglich war es geplant 250 Patienten einzuschließen, jedoch wurde die Studie nach einer ungeplanten Zwischenanalyse gestoppt (N=71 Patienten).</p> <p>⇒ Studie 934: AZT+3TC+EFV vs. TDF+FTC+EFV: Große, multizentrische, randomisierte, offene Studie in der EU und USA. Ergebnisse hier für den Zeitraum nach 48 Wochen (Vergleichbarkeit zur DUFIN Studie).</p> <p>Hauptergebnisse (gepoolt):</p> <p>⇒ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie die TDF</p>

	<p>bzw. AZT basiert ist hinsichtlich dem virologischen Ansprechen und den schweren Nebenwirkungen. (Hinweis: bei Betrachtung der Studien separat sind die Ergebnisse inkonsistent)</p> <p>⇒ Stat. signifikante Unterschiede hinsichtlich der Adhärenz (TDF: 228/292 (78%)vs. AZT: 197/294 (67%); 1.17, 95% KI: 1.06-1.29) und dem immunologischen Ansprechen (WMD:32 Zellen/μL, 95%KI: 13.86-50.14) zum Vorteil einer TDF basierten Therapie, bei gleichzeitig höherer Resistenzentwicklung (TDF: 10/36 (27.85%) vs. AZT: 0/35 [0%]; 20.43, 95%KI: 1.24-335.9).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ Die Ergebnisse zu den Endpunkten: Immunologischen Ansprechen und Resistenzentwicklung basieren nur auf einer kleinen Studie.</p> <p>⇒ Keine Angaben zur Mortalität, der klinischen Progression oder der sexuellen Transmission von HIV</p> <p>⇒ Stat. signifikante Heterogenität hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen ($I^2=84\%$)</p> <p>⇒ Offenes Studiendesign</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>⇒ aus der Evidenzsynopse 2014-B-21 übernommen</p>

Systematische Reviews

<p>Li S-I, et al. 2014 [16]</p> <p>Effectiveness and Safety of Rilpivirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Treatment-Naive Adults Infected with HIV-1: A Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to determine the effectiveness and safety of rilpivirine in treatment-naive adults Infected with HIV-1</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>⇒ a systematic literature review up to October 2013 in Medline, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Contralied Trial Register database, CBMdisc, and Chinese Medical Current Contents (CMCC)</p> <p>⇒ The search and evaluation were conducted from May to October 2013.</p> <p>Population: treatment-naive adults infected with HIV-1</p> <p>Intervention: RPV (Rilpivirine)</p> <p>Komparator: EFV (Efavirenz)</p> <p>Endpunkt: effectiveness and safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to October 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2522)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: We followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines in the report of this meta-analysis; Publication bias was examined with Egger's and Begg's tests</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ No significant difference in the viral load between the RPV group and the EFV group (RR, 1.03; 95% CI, 0.99-1.07)</p> <p>⇒ All studies showed CD4 cell counts at week 48 → Increases in CD4 cell counts were much the same between the RPV group and the EFV group (RR, 1.04; 95% CI, 0.85-1.24).</p> <p>⇒ Each study reported virological failure at week 48. There was a higher and significant difference in this Index between the RPV group and the EFV group (RR, 1.70; 95% CI, 1.21-2.38)</p> <p>⇒ All studies presented rash events at week 48. The incidence of any rash possibly related to treatment (any grade) was lower for RPV than for EFV (RR, 0.11; 95% CI, 0.03-0.33)</p> <p>⇒ There was a lower incidence of neurological events of interest with RPV than with EFV (RR, 0.52; 95% CI, 0.45, 0.60)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ The overall meta-analysis results demonstrated that noninferior antiviral efficacy was observed in viral load comparable with EFV at 48 weeks (P > .05)</p>

	<p>⇒ RPV is effective and safe for HIV-1-infected patients. However, only 4 trials and 2,522 patients were included in this meta-analysis, so more patients and higher quality, longer Intervention randomized controlled trials are required to clarify the issues of the safety and efficacy of RPV in patients with HN-1infection.</p>
<p>Patel DA, et al. 2014 [17] 48-Week Efficacy and Safety of Dolutegravir Relative to Commonly Used Third Agents in Treatment-Naive HIV-1–Infected Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this study is to estimate the efficacy and safety of DTG relative to other guideline recommended agents in a Bayesian network meta-analysis (NMA).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>⇒ The PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane data baseswere systematically searched (up to August 2013) to identify randomized controlled trials (RCTs) evaluating efficacy and/or safety of ATV/r, DRV/r, DTG, EFV, EVG/c, LPV/r, RAL, or RPV in treatment-naive HIV-1 patients.</p> <p>Population: treatment-naive HIV-1 patients</p> <p>Intervention/ Komperator: ATV/r, DRV/r, DTG, EFV, EVG/c, LPV/r, RAL, or RPV; RPV (Ralpivirine)</p> <p>Endpunkt: efficacy and/or safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to August 2013; Two phase 3 studies of DTG with data available after August 2013 were also included</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 RCTs (n= 17,000)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were followed through all phases in the study</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ EFV was the most prevalent treatment arm included in the studies (n= 20), followed by ATV/r (n= 9), LPV/r (n= 8), DRV/r (n= 3), DTG (n= 3), RPV (n= 3), EVG/c (n= 2), and RAL</p> <p>⇒ Studies were found to be generally similar with respect to age and baseline clinical characteristics</p> <p>⇒ No statistically significant heterogeneity among treatment effects was identified for the EFV-RPV (p =0.78; 3 studies) and EFV-LPV/r (p =0.13; 3 studies) comparisons, the only comparisons associated with more than 2 studies.</p> <p><u>Virologic suppression and CD4+ cell count change</u></p> <p>⇒ Mean odds of virologic suppression (HIV RNA,50 copies/mL) were significantly higher for DTG than ATV/r, DRV/r, EFV, LPV/r, and RPV</p> <p>⇒ DTG was estimated to have significantly higher mean CD4+ cell increases than ATV/r, DRV/r, EFV, LPV/r, and RPV</p> <p><u>Lipid changes</u></p>

	<p>⇒ DTG had significantly lower associated TC, HDL, and LDL increases relative to ATV/r, DRV/r, EFV, EVG/c, and LPV/r, with the exception of DRV/r and HDL change.</p> <p>⇒ DTG was not significantly different than RAL or RPV in any of these lipid outcomes</p> <p>⇒ HDL changes for DTG improved, achieving insignificance rather than being significantly lower compared to ATV/ r and EVG/c (and statistically improved compared with RPV).</p> <p>⇒ Lower mean increases in TG were associated with DTG compared with DRV/r and LPV/r.</p> <p>⇒ unadjusted results were associated with smaller uncertainty intervals, generating significantly lower and higher TG increases compared to ATV/r (20.3 [216.4, 20.2]) and RPV (12.5 [3.2,21.8]), respectively.</p> <p><u>Adverse events and discontinuation due to AEs</u></p> <p>⇒ Odds of experiencing an AE were significantly lower for DTG compared to ATV/r, EFV, and LPV/r</p> <p>⇒ Odds of discontinuation due to AEs were significantly lower with Dolutegravir than with all treatments except RAL and RPV.</p> <p>Table 2. Mean odds ratio (95% CrI) of AEs and discontinuation due to AEs.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DTG compared to</th> <th>Adverse Events N = 11 studies</th> <th>Discontinuation due to AEs N = 18 studies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATV/r</td> <td>0.58 (0.33, 0.94)*</td> <td>0.24 (0.10, 0.49)*</td> </tr> <tr> <td>DRV/r</td> <td>1.06 (0.66, 1.61)</td> <td>0.45 (0.18, 0.93)*</td> </tr> <tr> <td>EFV</td> <td>0.57 (0.38, 0.81)*</td> <td>0.26 (0.14, 0.43)*</td> </tr> <tr> <td>EVG/c</td> <td>0.77 (0.41, 1.34)</td> <td>0.38 (0.15, 0.79)*</td> </tr> <tr> <td>LPV/r</td> <td>0.54 (0.29, 0.89)*</td> <td>0.21 (0.09, 0.40)*</td> </tr> <tr> <td>RAL</td> <td>1.11 (0.79, 1.53)</td> <td>0.87 (0.37, 1.77)</td> </tr> <tr> <td>RPV</td> <td>0.79 (0.44, 1.30)</td> <td>0.74 (0.33, 1.42)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Significant comparisons are in bold with an asterisk. doi:10.1371/journal.pone.0105653.t002</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ DTG was similar to or superior to nearly all comparators of interest in every outcome. The only exceptions were: 1) HDL change, where ATV/r, EFV, EVG/c, and LPV/r demonstrated greater increases and 2) backbone-unadjusted models of TC, LDL, and TG changes, where RPV resulted in significantly lower lipid increases than DTG, though backbone-adjusted model results were not significantly different.</p> <p>⇒ This network meta-analysis suggests DTG is also favorable or comparable to other commonly used third agents (ATV/r, LPV/r, RPV, and EVG/c).</p>	DTG compared to	Adverse Events N = 11 studies	Discontinuation due to AEs N = 18 studies	ATV/r	0.58 (0.33, 0.94)*	0.24 (0.10, 0.49)*	DRV/r	1.06 (0.66, 1.61)	0.45 (0.18, 0.93)*	EFV	0.57 (0.38, 0.81)*	0.26 (0.14, 0.43)*	EVG/c	0.77 (0.41, 1.34)	0.38 (0.15, 0.79)*	LPV/r	0.54 (0.29, 0.89)*	0.21 (0.09, 0.40)*	RAL	1.11 (0.79, 1.53)	0.87 (0.37, 1.77)	RPV	0.79 (0.44, 1.30)	0.74 (0.33, 1.42)
DTG compared to	Adverse Events N = 11 studies	Discontinuation due to AEs N = 18 studies																							
ATV/r	0.58 (0.33, 0.94)*	0.24 (0.10, 0.49)*																							
DRV/r	1.06 (0.66, 1.61)	0.45 (0.18, 0.93)*																							
EFV	0.57 (0.38, 0.81)*	0.26 (0.14, 0.43)*																							
EVG/c	0.77 (0.41, 1.34)	0.38 (0.15, 0.79)*																							
LPV/r	0.54 (0.29, 0.89)*	0.21 (0.09, 0.40)*																							
RAL	1.11 (0.79, 1.53)	0.87 (0.37, 1.77)																							
RPV	0.79 (0.44, 1.30)	0.74 (0.33, 1.42)																							
<p>Rathbun RC, et al. 2014 [18]</p> <p>Dolutegravir, a Second-Generation Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV-1</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review the pharmacology, safety, and efficacy of dolutegravir, an integrase strand-transfer inhibitor (INSTI)</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>⇒ A PubMed search of English language publications was conducted through August 2013 with the search terms S/ GSK1349572,</p>																								

<p>Infection</p>	<p>dolutegravir, and integrase inhibitor to identify articles evaluating efficacy and safety in humans and clinical reviews.</p> <p>Population: Antiretroviral-naïve patients & Antiretroviral-experienced patients</p> <p>Intervention: Dolutegravir</p> <p>Komperator: unterschiedlich</p> <p>Endpunkt: efficacy and safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): PubMed search of English language publications was conducted through August 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n= k.A.) → jeweils 3 Phase 3 Studien relevant bei antiretroviral-naïve and antiretroviral-experienced adults.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Antiretroviral Treatment–Naïve Patients</p> <p>⇒ three phase 3 trials</p> <p><u>SPRING-2:</u> 96 weeks, n = 822, Phase 3: randomized, double blind, active controlled, multicenter; 1:1 allocation ratio</p> <p>⇒ age ≥ 18 years; ART naive; HIV-1 RNA ≥1000 c/mL</p> <p>⇒ either dolutegravir 50 mg daily or raltegravir 400 mg twice daily, both with either tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine fixed-dose combination</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^a achieved (48 weeks): 88% (DTG), 85% (RAL); (96 weeks) 81% (DTG), 76% (RAL); DTG noninferior to RAL (ITT) ○ No difference in response by NRTI backbone ○ Median CD4 Δ (96 weeks): 276 cells/ μ L (DTG), 264 cells/ μ L (RAL), P = NS ○ Number of patients with treatment-emergent ART RAMs at PDVF (48/96 weeks): 0 (DTG), 5 (RAL) <p>⇒ Limitations: underrepresentation of racial minorities and women (15% for each), patients with more advanced immunosuppression (CD4 counts below 200 cell/ μ L; 13%), patients with renal insufficiency (estimated creatinine clearance <50 mL/min) also excluded</p> <p><u>SINGLE study:</u> 96 weeks, n = 830, Phase 3: randomized, double blind, active controlled, multicenter; 1:1 allocation ratio</p> <p>⇒ age ≥ 18 years; ART naive; HIV-1 RNA >1000 c/mL</p> <p>⇒ dolutegravir with abacavir/lamivudine or efavirenz/tenofovir/ emtricitabine fixed-dose combination</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^a achieved (48 weeks): 88% (DTG), 81% (EFV); DTG superior to EFV (ITT, P = .003)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Time to viral suppression^a: 28 days (DTG), 84 days (EFV); P < .0001 ○ Median CD4 Δ: 267 cells/μ L (DTG), 208 cells/μ L (EFV); P < .001 ○ Number of patients with treatment-emergent ART RAMs at PDVF: 0 (DTG), 5 (EFV) <p>⇒ enrollment of African Americans (24%), women (16%), patients with advanced immunosuppression (14%) or renal impairment low</p> <p>⇒ higher withdrawal rate as a result of adverse events observed in the efavirenz/tenofovir/emtricitabine arm (10% vs 2% in the dolutegravir arm) before week 48 that likely contributed to the greater efficacy observed with dolutegravir</p> <p>FLAMINGO: 96 weeks, n = 484, Phase 3b: randomized, active controlled, open label, multicenter, 1:1 allocation ratio</p> <p>⇒ age \geq 18 years; ART naive; HIV-1 RNA \geq1000 c/mL</p> <p>⇒ comparing dolutegravir versus darunavir/ ritonavir, both with either tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine fixed-dose combination</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^a achieved (48 weeks): 90% (DTG), 83% (DRV/r); DTG superior to DRV/r (ITT, P = .025) ○ Viral suppression was greater in patients with HIV-1 RNA >100 000 receiving DTG (93% vs 70% with DRV/r; P = NR) ○ No difference in response by NRTI backbone ○ Median CD4 Δ: 210 cells/μ L (both groups) ○ Number of patients with treatment-emergent ART RAMs at PDVF: 0 (both groups) <p>⇒ proportion of nonwhite patients greater (28%), women still underrepresented (15%)</p> <p>⇒ open label could have contributed to higher withdrawal rate observed in the darunavir/ritonavir treatment arm (12% vs 7% in the dolutegravir arm)</p> <p>Antiretroviral Treatment–Experienced Patients</p> <p>SAILING: 48 weeks, n = 715, Phase 3: randomized, double blind, active controlled, multicenter; 1:1 allocation ratio</p> <p>⇒ age \geq 18 years; ART experienced; INSTI naive; HIV-1 RNA \geq1000 c/mL; \geq2 ART class resistance</p> <p>⇒ either dolutegravir 50 mg daily or raltegravir 400 mg twice daily, both in combination with an investigator-selected optimized background regimen (OBR)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^a achieved (48 weeks): 71% (DTG), 64% (RAL); DTG superior to RAL (ITT, P = .03) ○ Mean CD4 Δ: 162 cells/μ L (DTG), 153 cells/μ L (RAL); P = NS ○ Number of patients with treatment-emergent INSTI RAMs at
--	---

	<p>PDVF: 4 (DTG), 17 (RAL); P = .003</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ No treatment-emergent phenotypic resistance to DTG was observed <p>⇒ study enrollment balanced: 49% whites, 42% African Americans, 35% Hispanic/Latinos, and 32% women</p> <p>⇒ double-dummy design precluded assessment of any benefit with once-daily dolutegravir administration</p> <p><u>VIKING-3</u>: 48 weeks, n = 183 Phase 3: open label, multicenter</p> <p>⇒ age ≥ 18 years; ART experienced; INSTI resistance; ≥2 other ART class resistance; HIV-1 RNA ≥500 c/mL</p> <p>⇒ dolutegravir 50 mg twice daily with their failing regimen, with a change to an investigator-selected OBR after 7 days</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^c achieved (48 weeks): 56% (n = 64/114) ○ Presence of Q48 with ≥2 secondary INSTI RAMs at baseline strongly associated with virological failure after 24 weeks (P ≤ .001) by multivariate analysis <p>⇒ important limitations of this trial: small sample size, single-arm design, short-term results</p> <p>⇒ VIKING-4: placebo-controlled trial based on findings from VIKING-2 (phase 2b) and VIKING-3 trials</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ initiated to further examine the efficacy of dolutegravir in highly treatment-experienced patients with documented resistance to first-generation integrase inhibitors <p>a: HIV-1 RNA <50 copies/mL</p> <p>c: HIV-1 RNA <400 copies/mL or > 0.7 log₁₀ decline</p> <p>Pediatric Patients</p> <p>⇒ interim results from an ongoing, 48-week, phase 1/2, dose-finding pharmacokinetic study (IMPAACT): after 24 weeks, 83% and 70% of antiretroviral-experienced adolescents (cohort 1, n = 23, age ≥ 6 - 18 years) receiving dolutegravir with an OBR achieved an HIV-1 RNA below 400 copies/mL and 50 copies/mL, respectively</p> <p>⇒ enrollment into 4 additional age defined cohorts is planned for younger pediatric patients</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ Dolutegravir is the first second-generation INSTI and exhibits several advantages over current integrase inhibitors and other preferred antiretrovirals.</p> <p>⇒ Dolutegravir is well tolerated, exhibits low potential for drug-drug interactions, and has a long serum half-life, allowing it to be administered once-daily in patients without preexisting INSTI resistance.</p> <p>⇒ Twice-daily administration is recommended in patients with known or</p>

	<p>suspected resistance mutations to first-generation INSTIs. Mild elevations in serum creatinine occur following dolutegravir initiation from inhibition of renal organic cation transporter 2 but do not reflect changes in glomerular filtration.</p> <p>⇒ Long-term efficacy and safety are needed to define dolutegravir's role in treatment.</p>
<p>Johnson M, et al. 2014 [19]</p> <p>A systematic review of the use of atazanavir in women infected with HIV-1</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This article aims to provide clinicians with a review of available literature regarding the use of ATV/r in women. ... Publications describing gender-based differences in efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics, drug-drug interactions and adherence are critically evaluated.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: women with HIV</p> <p>Intervention/ Komparator: ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r)/k.A.</p> <p>Endpunkte: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: 1 October 2007 to 1 October 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <p>Heterogenität: k.A.</p> <p>Publication bias: k.A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Safety and efficacy of atazanavir in women</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • no female-only RCTs of ATV/r performed • most patients enrolled in trials were male (approximately 70%) • some gender-specific analyses in treatment-naive and –experienced patients available • some of these analyses were described as underpowered to detect statistically significant between-gender differences <p>21. Squires KE, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/r/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. J Antimicrob Chemother 2011; 66:363-370.</p> <p>22. Smith K, et al. Association of race/ ethnicity and sex on outcomes in ACTG Study A5202. 18th Conference 011 Retroviruses and Opportunistic Infections. 27 February- 2 March, 2011, Boston, MA, USA. Abstract 536.</p> <p>23. Svedhem-Johansson V, et al. Long-term gender-based outcomes for atazanavir/ritonavir (ATV/r)-containing regimens in treatment-experienced patients with HIV. Curr HIV Res 2013; 11:333-341.</p> <ul style="list-style-type: none"> • virological efficacy and durable suppression of plasma HIV RNA levels of treatment-naive and treatment-experienced adults with HIV-1 infection demonstrated in RCTs <p>27. Molina JM, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet 2008;</p>

	<p>372:646-655.</p> <p>28. Molina JM, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2010; 53:323-332.</p> <p>29. Daar ES, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. <i>Ann Intern Med</i> 2011; 154:445-456.</p> <p>30. DeJesus E, et al. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive patients. <i>Int J Clin Pract</i> 2011; 65:1240-1249.</p> <p>31. Smith KY, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. <i>AIDS Res Ther</i> 2008; 5:5.</p> <p>32. Johnson M, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. <i>AIDS</i> 2006; 20:711-718.</p> <p>33. Calza L, et al. Efficacy and safety of atazanavir-ritonavir plus abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine in patients with hyperlipidaemia switched from a stable protease inhibitor-based regimen including one thymidine analogue. <i>AIDS Patient Care STDS</i> 2009; 23:691-697.</p> <p>34. Johnson M, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. <i>AIDS</i> 2005; 19:685-694.</p> <p>35. Soriano V, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2008; 61:200-205.</p> <ul style="list-style-type: none"> • efficacy and tolerability comparable to new simplified regimens, such as the Quad single-tablet regimen <p>36. DeJesus E, et al. Week 48 results of an ongoing global Phase 3 study comparing elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir (Qd) with atazanavir/ritonavir plus emtricitabine/tenofovir in treatment-naive HIV-1 + subjects showing efficacy, safety, and pharmacokinetics. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 5-8 March 2012, Seattle, WA, USA. Abstract 627.</p> <ul style="list-style-type: none"> • potent and well tolerated in a simplified regimen without ritonavir in both males and females <p>37. Squires KE, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. <i>AIDS</i> 2010; 24:2019-2027. – <i>Ann. Intern. Med.</i> ARIES-Studie</p> <p><u>Tolerability and toxicity issues</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • safety and tolerability of ATV/r-containing regimens has been comprehensively demonstrated in a number of controlled trials and analyses in treatment-naive and -experienced patients with HIV-1 infection • most common AEs observed with ATV/r: nausea, jaundice, diarrhea • most common laboratory abnormality: elevated total bilirubin level
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>As part of a combination antiretroviral therapy regimen, ATV/r appears to be a safe, effective and durable option for treatment-naive and early treatment experienced patients with HIV-1 infection, including non-pregnant and pregnant women.</p> <p>5. <i>Hinweise FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Disclosure statement: SW has served on advisory boards and</i>

	<p><i>spoken at CME events for BMS, Abbott, Merck, Tibotec, Gilead and ViiV. AH has served on advisory boards and/or given scientific lectures at conferences for Abh Vie, B-1S, Gilead, Janssen and ViiV. M.J reports no competing interests.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>study was supported by Bristol-Myers Squibb, the manufacturers of atazanavir</i>
<p>Chowers M, et al. 2010 [20]</p> <p>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis</p>	<p>6. Fragestellung</p> <p>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.</p> <hr/> <p>7. Methodik</p> <p>Population: Therapie-naive HIV Patienten (> 16 Jahre)</p> <p>Intervention/ Komparator: Trials that compared the combination therapy regimens of three or more drugs in both trial arms, where different double or triple backbone NRTI drugs were compared, using the same PI or NNRTI in both trial arms as the second treatment component, with follow-up data of 48 weeks or longer.</p> <p>Endpunkte: (prim.) Patienten mit feststellbarem HIV RNA Level (virologisches Versagen)</p> <p>(Sek.): Progression zu AIDS, Gesamtmortalität nach 48 Wochen und am Ende der follow-up Periode</p> <p>Suchzeitraum: bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 (n=8184)</p> <hr/> <p>8. <u>Ergebnisdarstellung</u></p> <p><u>ddl+3TC/FTC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ddl+ABC (basierend auf 4 Studien mit N=1.216):</u></p> <p>⇒ 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).</p> <p>⇒ 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).</p> <p>⇒ 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).</p> <p>⇒ 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).</p> <p><u>TDF+FTC/3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ 3TC; ABC+ 3TC; ddl+3TC; ddl+ ABC (basierend auf 5 Studien mit N=2.803):</u></p> <p>⇒ TDF+FTC/3TC war nicht stat. signifikant den anderen Komparatoren</p>

	<p>überlegen hinsichtlich jedem untersuchten Endpunkt nach 48 Wochen. Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien durchgeführt werden.</p> <p>⇒ 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.</p> <p>⇒ 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).</p> <p><u>ABC+3TC vs. TDF+FTC; ZDV+3TC; d4T+ 3TC; d4T+ddl (basierend auf 5 Studien mit N=2558):</u></p> <p>⇒ Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens.</p> <p>⇒ Es zeigten sich jedoch stat. signifikant mehr AIDS assoziierte Ereignisse unter ABC+3TC (OR: 3.22; 95%KI: 1.24-8.4).</p> <p>⇒ Unter ABC+3TC traten stat. signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (=R: 0.6; 95%KI: 0.43-0.86).</p> <p><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></p> <p>⇒ 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.</p> <p><u>d4T+3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ABC+ 3TC (basierend auf 7 Studien mit N=1.401):</u></p> <p>⇒ 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).</p> <p>⇒ Es zeigte sich ein stat. signifikant reduzierte Progression zu AIDS unter Stavudin+3TC (OR: 0.52; 95%KI: 0.27-0.97).</p> <p><u>D4T+ddl vs. ZDV+3TC; d4T+3TC;ddl+FTC; ABC+3TC (basierend auf 9 Studien mit N=2.811):</u></p> <p>⇒ 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).</p> <p>⇒ Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der vorliegenden Heterogenität durchgeführt werden.</p> <p>9. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ Keine individuellen Patientendaten</p> <p>⇒ Klinische Ereignis waren allgemein selten in den Studien (Power?!)</p>
--	--

	<p>⇒ Informationen zu Langzeiteffekten (144 Wochen) waren nur eingeschränkt vorhanden (Diskrepanz zwischen den Ergebnissen nach 44 Wochen und nach 144 Wochen)</p>
<p>Pichenot M, et al. 2012 [21] Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: vorbehandelte Patienten</p> <p>Intervention/ Komparator: OBT (=optimized background therapy) plus neue antiretrovirale Arzneimittel vs. OBT plus Placebo</p> <p>Neue antiretrovirale Arzneimittel: Maraviroc, Vicriviroc (CCR5 Inhibitoren), Enfuvirtid (Fusionsinhibitor), Raltegravir (INI), Etravirin (NNRTI) Tipranavir und Darunavir (PI)</p> <p>Endpunkte: virologischer und immunologischer Erfolg in Woche 48</p> <p>Suchzeitraum: 2003-2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=6401) (eine Studien davon war eine unveröffentlichte Studie in Form eines conference abstract)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Virologischer Erfolg in Woche 48:</u> (9 Studien)</p> <p>⇒ 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.</p> <p>⇒ 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).</p> <p>⇒ There was significant heterogeneity among trials (45.0%; $t_2=0.186$; test of heterogeneity, $P=0.001$) with ORs ranging from 1.12 to 22.68.</p> <p><u>Immunologischer Erfolg in Woche 48 (10 Studien):</u></p> <p>⇒ CD4 count increases in patients in the treatment groups were 9–62 cells/mL larger than in patients in the placebo groups.</p> <p>⇒ There was significant heterogeneity among trials (29.7%; $t_2=0.017$; test of heterogeneity, $P=0.001$).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our study confirmed the overall immunological and virological efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced patients, compared with placebo. The main predictive factor for efficacy was the number of fully active drugs.</p>

Leitlinien

<p>Williams I, et al. 2014 [22]</p> <p>Leitlinie der British HIV Association (BHIVA)</p> <p>Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012</p>	<p>Fragestellung: The overall purpose of these guidelines is to provide guidance on best clinical practice in the treatment and management of adults with HIV infection with antiretroviral therapy (ART).</p>												
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche mit anschließendem Konsensusprozess (inkl. öffentl. Stellungnahmeverfahren)</p> <p>Suchzeitraum: (Aktualisierung der Version aus 2012): 2008-2011; selektive Literaturrecherche zu den neuen Wirkstoffen in 2013</p> <p>(Hinweis: die Änderungen zur VorgängerVersion sind gelb markiert)</p> <p>GoR: BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.</p>												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; padding: 5px;">Grade 1</td> <td style="padding: 5px;">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')</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Grade 2</td> <td style="padding: 5px;">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')</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Grade A</td> <td style="padding: 5px;">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.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Grade B</td> <td style="padding: 5px;">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.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Grade C</td> <td style="padding: 5px;">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.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Grade D</td> <td style="padding: 5px;">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.</td> </tr> </table>	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.
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.												
	<p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Detaillierte Darstellung der Methodik sowie die Bewertung der Evidenz nach</p>												

GRADE findet sich in den Appendixes 1-3 (online verfügbar)

Treatment-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_{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 **atazanavir/ritonavir (ATV/r), darunavir/ritonavir (DRV/r), efavirenz (EFV), raltegravir (RAL) or elvitegravir (ELV)/cobicistat (COBI)**. (1A).
- ⇒ We suggest that for therapy-naïve patients LPV/r and FPV/r are acceptable alternative PIs, and NVP is an 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:

	Preferred	Alternative
NRTI backbone	Tenofovir and emtricitabine	Rilpivirine‡
Third agent	Atazanavir/ritonavir	Abacavir and lamivudine*‡
	Darunavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir
	Efavirenz	Fosamprenavir/ritonavir
	Raltegravir	Nevirapine‡
	Elvitegravir/cobicistat	

*Abacavir is contraindicated if HLA-B*57:01 positive.

‡Nevirapine is contraindicated if baseline CD4 cell count is greater than 250/400 cells/μL in women/men.

‡Use recommended only if baseline VL <100 000 copies/mL: rilpivirine as a third agent, abacavir and lamivudine as NRTI backbone.

Treatment-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

	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ 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 an INI 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).
<p>WHO, 2013 [23]</p> <p>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection</p>	<p>Fragestellung: "These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection."</p> <hr/> <p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche, Konsensusprozess</p> <p>Suchzeitraum: bis 2009</p> <p>LoE & GoR: Bewertung der gefundenen Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach „GRADE“</p> <p>Weitere Dokumente zur Methodik und Bewertung der gefundenen Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.</p> <hr/> <p><u>Treatment-naïve patients</u></p> <p><u>Preferred first-line regimens:</u> TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <p>If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the following options is recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ AZT + 3TC + EFV ⇒ AZT + 3TC + NVP ⇒ TDF + 3TC (or FTC) + NVP <p>(strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence). ⇒ Special circumstances may include situations where preferred or alternative regimens may not be available or suitable because of significant toxicities, anticipated drug-drug interactions, drug procurement and supply management issues, or for other reasons: Regimens containing ABC, d4Tb

and boosted PIs

Treatment- experienced patients

WHO definitions of clinical, immunological and virological failure for the decision to switch ART regimens

clinical failure: New or recurrent clinical event indicating severe immunodeficiency (WHO clinical stage 4 condition)^a after 6 months of effective treatment

Comment: The condition must be differentiated from immune reconstitution inflammatory syndrome^b occurring after initiating ART For adults, certain WHO clinical stage 3 conditions (pulmonary TB and severe bacterial infections) may also indicate treatment failure^a

immunological failure: CD4 count falls to the baseline (or below) or Persistent CD4 levels below 100 cells/mm³

Comment Without concomitant or recent infection to cause a transient decline in the CD4 cell count A systematic review found that current WHO clinical and immunological criteria have low sensitivity and positive predictive value for identifying individuals with virological failure. The predicted value would be expected to be even lower with earlier ART initiation and treatment failure at higher CD4 cell counts. There is currently no proposed alternative definition of treatment failure and no validated alternative definition of immunological failure

virological failure: Plasma viral load above 1000 copies/ ml based on two consecutive viral load measurements after 3 months, with adherence support .

Comment The optimal threshold for defining virological failure and the need for switching ART regimen has not been determined. An individual must be taking ART for at least 6 months before it can be determined that a regimen has failed.

What ART regimen to switch to (second-line ART)

New recommendations

- Second-line ART for adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) + a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI).
 - The following sequence of second-line NRTI options is recommended:
 - After failure on a TDF + 3TC (or FTC)–based first-line regimen, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line regimens.
 - After failure on an AZT or d4T + 3TC–based first-line regimen, use TDF + 3TC (or FTC) as the NRTI backbone in second-line regimens.
 - Use of NRTI backbones as a fixed-dose combination is recommended as the preferred approach

	<p>(strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> Heat-stable fixed-dose combinations of ATV/r and LPV/r are the preferred boosted PI options for second-line ART (strong recommendation, moderate-quality evidence). <p>Third-line ART - New recommendations</p> <p>⇒ National programmes should develop policies for third-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence).</p> <p>⇒ Third-line regimens should include new drugs with minimal risk of cross-resistance to previously used regimens, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence).</p> <p>⇒ Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence).</p>																
<p>Gunthard HF, et al. 2014 [24]</p> <p>2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel</p> <p>Antiretroviral treatment of adult HIV infection</p>	<p>OBJECTIVE</p> <p>To provide updated treatment recommendations for adults with HIV, emphasizing when to start treatment; what treatment to start; the use of laboratory monitoring tools; and managing treatment failure, switches, and simplification.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: internationale Expertengruppe, syst. Literaturrecherche, Konsensusprozesse</p> <p>Suchzeitraum: 2012-2014 (als Update zu der Empfehlung aus 2012, siehe unten Thompson MA, et al. 2012)</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie: Finanzierung durch die „IAS–USA - a not-for-profit, mission-based, nonmembership, educational organization“, CoI erfasst und bewertet, Empfehlungen hervorgehoben aber nicht mit Literatur verknüpft</p> <p>Strength of recommendation:</p> <table border="1" data-bbox="454 1467 1248 1568"> <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> <p>Quality of evidence:</p> <table border="1" data-bbox="454 1624 1248 1986"> <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 form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence</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 form at peer-reviewed scientific meetings	IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature	IIb	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
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																
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature																
IIb	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																

	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Box 2. Summary of Selected New Recommendations and Those for Which Strength or Quality of Evidence Has Changed Substantially^a</u></p> <p>Changes in Recommendations for What Treatment to Start</p> <p>Dolutegravir-based regimens and co-formulated elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine have been added to the list of recommended regimens for initial ART (A1a).</p> <p>Co-formulated rilpivirine/tenofovir/emtricitabine has been added as an initial recommended ART regimen in patients with HIV-1 RNA levels <100 000 copies/mL (A1a).</p> <p>Raltegravir plus abacavir/lamivudine has been added as an alternative initial regimen (B1a).</p> <p>Atazanavir/cobicistat plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors was added as an alternative initial regimen (B1a).</p> <p>Darunavir/cobicistat plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors was added as an alternative initial regimen (B111).</p> <p>Ritonavir-boosted darunavir plus abacavir/lamivudine was added as an alternative initial regimen (B1b).</p> <p>Ritonavir-boosted darunavir plus raltegravir has been added as a nucleoside reverse transcriptase inhibitor–sparing alternative regimen only to be used in certain circumstances (B1b).</p> <p>Ritonavir-boosted lopinavir plus lamivudine has been added as a nucleoside reverse transcriptase inhibitor–limiting alternative regimen only to be used in certain circumstances (B1b).</p> <p>Changes in Recommendations for Treatment-Experienced Patients</p> <p>Depending on resistance, viral tropism, and available options, inclusion of a boosted protease inhibitor and agents from newer drug classes should be considered in patients with multidrug resistance (A1a).</p> <p>Maintenance of virologic suppression is paramount when switching the regimen to improve tolerability, reduce toxicity, and improve convenience (A1a).</p> <p>Switching or regimen simplification in virologically suppressed individuals is generally safe if prior treatment and resistance profile are considered.</p> <p>Full activity of the nucleoside reverse transcriptase inhibitors is important when switching from a boosted ritonavir-boosted protease inhibitor to a drug with a lower barrier to resistance (A1a).</p> <p>^a Ratings of the strength of the recommendations and quality of evidence are described in Table 1. The recommendations described herein were chosen because the recommendation is new compared with the 2012 recommendations or the recommendation has changed in some substantial way, including strength or quality of rating, compared with the 2012 recommendations.</p>
<p>Thompson MA, et al. 2012 [25]</p> <p>Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel</p>	<p>Objective</p> <p>To provide current recommendations for the treatment of adult HIV infection with ART and use of laboratory-monitoring tools. Guidelines include when to start therapy and with what drugs, monitoring for response and toxic effects, special considerations in therapy, and managing antiretroviral failure.</p> <hr/> <p>Methodik</p>

<p>Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection</p>	<p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: 2010-2012 (als Update zu der Empfehlung aus 2010)</p> <p>Strength of recommendation:</p> <table border="1" data-bbox="453 344 1248 445"> <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> <p>Quality of evidence:</p> <table border="1" data-bbox="453 501 1248 875"> <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 form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence</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 form at peer-reviewed scientific meetings	IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature	IIb	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				
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																				
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature																				
IIb	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																				
<p><u>Treatment-naive patients</u></p> <p>⇒ 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).</p> <p>Table 1. Recommended and Alternative Initial Antiretroviral Regimens, Including Strength of Recommendations and Quality of Evidence^a</p> <table border="1" data-bbox="453 1144 1359 1473"> <thead> <tr> <th></th> <th>Recommended Regimens</th> <th>Alternative Regimens^b</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NNRTI plus NRTIs</td> <td>Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (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^e</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 copies/mL</td> <td>Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BII) Lopinavir/r^f 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> <tr> <td>InSTI plus NRTIs^g</td> <td>Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)</td> <td>Raltegravir plus abacavir/lamivudine (Bla) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine^h(BIIb)</td> <td>Raltegravir is given twice daily; experience with elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine^h is limited to 48-week data.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: InSTI, integrase strand transfer inhibitor; NRTI, nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; r, ritonavir-boosted.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^c HLA-B*5701 screening is recommended before abacavir administration to reduce the risk of hypersensitivity reaction.</p> <p>^d Avoiding the use of abacavir or lopinavir/ritonavir might be considered for patients with or at high risk of cardiovascular disease.</p> <p>^e New Drug Application for this combined formulation has been filed with regulatory authorities. Approval decisions pending.</p> <p><u>Treatment-experienced patients</u></p> <p>⇒ 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.</p> <table border="1" data-bbox="453 1789 1375 2027"> <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</td> </tr> </table>			Recommended Regimens	Alternative Regimens ^b	Comments	NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (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^e	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 copies/mL	Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BII) Lopinavir/r ^f 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.	InSTI plus NRTIs^g	Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)	Raltegravir plus abacavir/lamivudine (Bla) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine ^h (BIIb)	Raltegravir is given twice daily; experience with elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine ^h is limited to 48-week data.	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
	Recommended Regimens	Alternative Regimens ^b	Comments																		
NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (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^e	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 copies/mL	Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BII) Lopinavir/r ^f 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.																		
InSTI plus NRTIs^g	Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)	Raltegravir plus abacavir/lamivudine (Bla) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine ^h (BIIb)	Raltegravir is given twice daily; experience with elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine ^h is limited to 48-week data.																		
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																				

		<p>rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs.</p> <p>⇒ 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.</p>
Initial PI/r-Based Regimens	<p>⇒ 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 recommended initial PI/r regimens. If the NRTI backbone is compromised, NNRTIs, raltegravir, or elvitegravir should be used with caution.</p> <p>⇒ Darunavir/r is associated with a lower incidence of virologic failure than lopinavir/ r in treatment-experienced patients.</p> <p>⇒ There are no trials directly comparing darunavir/r and atazanavir/r in treatment-experienced patients</p>	
Initial Raltegravir-Based Regimens.	<p>⇒ 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.</p> <p>⇒ 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</p>	
<p><u>Switching for Toxicity or Improved Tolerability and Adherence</u></p>		
<p>⇒ 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.</p>		

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. 2014 [26] AWMSG Secretariat Assessment Report. Darunavir (Prezista®) 400 mg and 800 mg film-coated tablets and 100 mg/ml oral suspension</p>	<p>2.0 SUMMARY OF EVIDENCE ON CLINICAL EFFECTIVENESS</p> <ul style="list-style-type: none"> company provides evidence for the use of once-daily darunavir in ART-naïve HIV-1-infected paediatric patients (DIONE study; TMC114-C230), in treatment-naïve adults (ARTEMIS; TMC114-C211) and in treatment-experienced adults (ODIN; TMC114-C229) <p>2.3 Points to note</p> <p>The company submission provided a comparison between DRV/rtv use in treatment-naïve HIV-1-infected adolescents and use in treatment-naïve HIV-1-infected adults and treatment-experienced HIV-1-infected patients with no DRV-RAMs. In the guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) stated that an extrapolation of efficacy data obtained in adults to children may be accepted providing there is reliable pharmacokinetic data in place to support the dosage recommendations. Given the similarity of the disease in adults and children, CHMP acknowledged that there is no need to duplicate the evidence of efficacy obtained in adults, since the dose has been adequately selected on the basis of adult exposure.</p> <p>Although data obtained was supportive of DRV/rtv use, the DIONE study has some limitations including an open-label design and a small number of patients were recruited (n=12). CHMP stated, however, that the study design was adequate for an ART agent that has been shown to be efficacious in adults and that the results obtained are sufficient to support an extrapolation from adults to the adolescent population.</p> <p>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) has previously recommended the use of DRV/rtv tablets in treatment-naïve, and treatment-experienced HIV-1-infected patients, and also the use of DRV 100 mg/ml oral suspension in adults and treatment-experienced paediatric patients.</p> <p>Growth impairment and lipid abnormalities have been identified as potential risk factors associated with the long-term usage of DRV/rtv. An ongoing study will provide information on the potential risks associated with long-term treatment with DRV/rtv.</p>
<p>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. 2014 [27] Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil (as fumarate) (Eviplera®)</p>	<p>The comparators included in the company submission were:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (Atripla®) ⇒ Emtricitabine/tenofovir disoproxil (Truvada®) + atazanavir (Reyataz®) + ritonavir (Norvir®) (booster for Reyataz®) ⇒ Emtricitabine/tenofovir disoproxil (Truvada®) + darunavir (Prezista®) + ritonavir (Norvir®) (booster for Prezista®) <p>2.0 SUMMARY OF EVIDENCE ON CLINICAL EFFECTIVENESS</p> <p>The indication under consideration is the licence extension for antiretroviral treatment-experienced adults with HIV-1 without known mutations associated with resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) class, tenofovir or emtricitabine, and with a viral load (VL) of ≤ 100,000 HIV-1 RNA copies/ml. The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) has previously recommended emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil (Eviplera® ▼) as an option for use within NHS</p> <p>In support of the licence extension under consideration, the applicant company has provided data from several clinical studies on switching from alternative antiretroviral therapy (ART) to Eviplera® ▼ in HIV-1</p>

	<p>positive patients¹. The most relevant clinical evidence was from virologically suppressed patients in the phase III trial GS-US-264-0106 (SPIRIT) and the phase II trial GS-US-264-01115,6. Supplementary data from conference abstracts and posters supported the findings of the main trials</p> <p>2.3 Points to note</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study GS-US-264-0106 demonstrated that switching to Eviplera®▼ was noninferior to remaining on rPI + 2NRTIs at 24 weeks. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) noted that the introduction of Eviplera®▼ after switch from a protease inhibitor (PI) based regimen did not result in reductions of proportions of subjects with VL < 50 copies/ml at week 24 when Eviplera®▼ was compared with continuation of a PI based regimen. It was therefore concluded that efficacy was demonstrated in this study. • In Study GS-US-264-0106, discontinuation of treatment due to AEs was higher in both groups after switch to Eviplera®▼. CHMP noted, however, that this is often the case in switch studies as the patient population has been selected to tolerate their preswitch regimen. • The clinical trial data provided by the applicant company did not provide any evidence that the simplification of medication to a once daily STR improved adherence. CHMP acknowledge, however, that the reduction in pill burden compared to PI regimens, or improvement of neuropsychiatric disorders associated with efavirenz, can be considered benefits which may increase adherence. Additionally, some studies have demonstrated that self-reported adherence was higher with STR regimens. • The licensed indication for Eviplera®▼ is for patients with VL ≤ 100,000 copies/ml. However, the main clinical trial data are largely limited to patients with VL < 50 HIV-1 RNA copies/ml and there are no robust clinical trial data on patients with virologic failure whilst on other ART regimes switching to Eviplera®▼. During the window phase between screening and treatment initiation in study GS-US-264-0106, 25 subjects had increased viral loads, including 7 with loads > 400 copies/ml. A small number of participants (n = 80) in an observational cohort study provided as part of the company submission had VL > 50 copies/ml at switch to Eviplera®▼. The study concluded that viral suppression was less likely in this patient population. • In both of the main clinical trials, CHMP noted that the VL prior to commencement of the very first ART regimen is not known and that it is therefore unknown whether cases that failed on Eviplera®▼ after switch were subjects with VL > 100,000 copies/ml at the initiation of ART. • A secondary outcome reported in four of the studies provided reported a lipid lowering effect with observed reduction in total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. CHMP noted that study GS-US-264-0106 demonstrated limited benefit in the short term as discontinuation of statin therapy was only reported in < 2.8% of individuals. Benefits associated with lipid lowering effects might become apparent in the longer term.
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC). 2014 [28] rilpivirine 25mg, emtricitabine 200mg, tenofovir disoproxil (as fumarate) 245mg tablet (Eviplera®)</p>	<p>The Scottish Medicines Consortium (SMC) has completed its assessment of the above product and advises NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) on its use in Scotland. The advice is summarised as follows:</p> <p>ADVICE: following a full submission:</p> <p>rilpivirine, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate tablet</p>

	<p>(Eviplera®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: treatment of adults infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) without known mutations associated with resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) class, tenofovir or emtricitabine, and with viral load $\leq 100,000$ HIV-1 RNA copies/mL. As with other antiretroviral medicinal products, genotypic resistance testing and/or historical resistance data should guide the use of Eviplera®.</p> <p>Rilpivirine, emtricitabine, tenofovir (Eviplera®) maintained virological suppression in patients switched from other antiretroviral regimens. There is no evidence of efficacy in patients switching from other antiretroviral regimens due to virological failure.</p> <p>SMC issued advice in February 2012 regarding the use of Eviplera® in antiretroviral treatment-naïve adult patients. The current advice extends use to antiretroviral treatment-experienced patients.</p> <p>Additional information: comparators</p> <p>Relevant comparators would be all other ART regimens. SMC clinical experts indicate that the single tablet formulation of rilpivirine, emtricitabine and tenofovir (Eviplera®) may replace other ART regimens, such as those based on boosted-Pis.</p>
<p>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. 2013 [29] AWMSG Secretariat Assessment Report. Etravirine (Intelence®) 25 mg, 100 mg and 200 mg tablets</p>	<p>2.0 SUMMARY OF EVIDENCE ON CLINICAL EFFECTIVENESS</p> <p>The company submission includes a phase IIb open-label trial (PIANO), which evaluated the safety, tolerability, pharmacokinetics and antiviral activity of etravirine in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected children and adolescents. As supporting evidence, data is provided from the DUET studies, conducted in treatment-experienced HIV-infected adult patients as part of the initial marketing authorisation application.</p> <p>Three additional studies evaluated the pharmacokinetics of etravirine in either healthy adult volunteers or HIV-infected, treatment-experienced, paediatric patients (6 years to less than 18 years). The pharmacokinetics of equivalent doses of the 25 mg and 200 mg tablets were concluded to be comparable to the 100 mg tablet. Additionally, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) considered the pharmacokinetics of etravirine in paediatric patients and concluded that the administered weight-based dosages resulted in etravirine exposure comparable to that in adults receiving etravirine 200 mg twice daily when administered at a dose corresponding to 5.2 mg/kg twice daily.</p> <p>2.2 Points to note</p> <p>The company submission includes a comparison between etravirine in paediatric patients and use in adult patients. In its guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection, CHMP stipulates that extrapolation to children from efficacy data obtained in adults is acceptable if reliable pharmacokinetic data allow for proper dose recommendations. Given the similarity of the disease in adults and children, CHMP acknowledged that there is no need to duplicate the evidence of efficacy obtained in adults, since the dose has been adequately selected on the basis of the adult exposure.</p> <p>At the time of licensing, CHMP considered the pharmacokinetic, efficacy and safety data obtained for etravirine use in children, and concluded that they were similar to those obtained in adults.</p> <p>AWMSG recommended etravirine (Intelence®) in 2009 as an option</p>

	<p>for use within NHS Wales for the treatment of HIV-1 infected, antiretroviral treatment-experienced adults in combination with a boosted protease inhibitor and other antiretroviral medicinal products.</p> <p>The 2009 Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA) guidelines state that the preferred first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) is nevirapine (Viramune®) for children aged < 3 years, and efavirenz (Sustiva®) for older children. However, the applicant company notes that etravirine is indicated for treatment-experienced paediatric patients from 6 years of age and suggests that etravirine does not therefore have the same place in therapy as nevirapine or efavirenz. Furthermore, the applicant company states that it is not feasible to provide a comparison between etravirine and nevirapine or efavirenz, as there is no direct comparative evidence in this patient population and there is no common comparator arm in the trials with which to facilitate an indirect comparison.</p> <p>During the PIANO study, 93% of adolescents received the adult etravirine dose (200 mg twice daily). However, the exposure in this age group was lower than observed in adults. In addition, fewer adolescents than children achieved a virologic response, defined as plasma viral load < 50 copies/ml, at 24 and 48 weeks. Poorer adherence in adolescents could have driven this finding, but this relationship could not be established due to limitations in the adherence data collected. However, CHMP noted that in observant patients (adherence > 95% assessed by pill count), measures of bioavailability remained higher in children than adolescents.</p> <p>Etravirine is administered twice daily, while efavirenz and prolonged-release nevirapine are both taken once daily, which could impact patient preference. Additionally, the safety and efficacy of etravirine in children less than 6 years of age or weighing less than 16 kg have not yet been established, while efavirenz can be used in children aged three years and over and weighing at least 13 kg and nevirapine can be used in children of any age.</p>
<p>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. 2012 [30] Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (Eviplera®)</p>	<p>2.2 Comparators</p> <p>The comparators requested by the Welsh Medicines Partnership* were TDF/efavirenz/emtricitabine (Atripla®) or TDF/emtricitabine (Truvada®) plus efavirenz (Sustiva®).</p> <p>3.0 SUMMARY OF EVIDENCE ON CLINICAL EFFECTIVENESS</p> <p>The company submission provides evidence for the bioequivalence of Eviplera®▼ and the individual constituents (emtricitabine, rilpivirine and TDF) administered individually. The submission also includes evidence for the clinical effectiveness of rilpivirine in combination with emtricitabine and TDF.</p> <p>3.4 AWTTC critique</p> <p>At the time of licensing, CHMP noted that bioequivalence has been demonstrated between the Eviplera®▼ combination tablet and the individual constituents and concluded that, since efficacy and safety have been established with these constituents, the results are considered applicable to the combination product. The clinical and cost-effectiveness of rilpivirine (Edurant®▼) for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatment-naive adult patients with a viral load ≤ 100,000 HIV-1 RNA copies/ml, in combination with other antiretroviral medicinal products, is being assessed by AWMSG as a separate appraisal.</p> <p>The full analysis of the clinical effectiveness studies demonstrated</p>

	<p>non-inferiority of rilpivirine to efavirenz in treatment-naive adults with HIV-1 infection, regardless of viral load. The licensed indication of Eviplera®▼ is limited to a subpopulation of these studies with a baseline viral load $\leq 100,000$ copies/ml. Results for the primary endpoint in a pooled analysis of this subpopulation also demonstrated non-inferiority; however the studies were not powered for this analysis.</p> <p>While considering the use of Eviplera®▼ in this indication, CHMP stated that simple dosing regimens are one of the drivers of good adherence, leading to reduced risk of drug resistance development. It also noted that among regimens of comparable efficacy, physicians and HIV-1 infected patients rate pill burden and dosing frequency as obstacles to achieving adherence.</p>
--	---

Primärstudien

Eine systematische Suche nach Primärliteratur wurde nicht in Auftrag gegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 12.02.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees
#2	"HIV-1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	"human immunodeficiency virus 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	"human immunodeficiency virus type 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	#5 Publication Year from 2010 to 2015
#7	#5 Publication Year from 2014 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.02.2015

#	Suchfrage
1	"HIV-1"[Mesh]
2	"Drug Therapy"[Mesh]
3	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]
4	((#1) AND #2) OR #3
5	"human immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]
6	HIV-1[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]
7	("Immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]
8	"human immunodeficiency virus 1"[Title/Abstract]
9	((#5) OR #6) OR #7) OR #8
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]
12	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
13	(#11) AND #12
14	(#10) OR #13
15	(#14) AND #9
16	(#4) AND #14
17	(#15) OR #16
18	(#17) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
19	(#17) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((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])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2015/02/13

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.02.2015

#	Suchfrage
1	"HIV-1"[Mesh]
2	"Drug Therapy"[Mesh]
3	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]
4	((#1) AND #2) OR #3
5	"human immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]
6	HIV-1[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]
7	("Immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]
8	"human immunodeficiency virus 1"[Title/Abstract]
9	((#5) OR #6) OR #7) OR #8
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]
12	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
13	(#11) AND #12
14	(#10) OR #13
15	(#14) AND #9
16	(#4) AND #14
17	(#15) OR #16
18	(#17 AND (guideline*[Title] OR consensus*[Title] OR recommendation*[Title] OR "good clinical practice"[Title]))
19	(#17 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]))
20	(#18 OR #19)
21	(#20) Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2015/02/13

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Wirkstoffkombination Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-03). Köln (GER): IQWiG 2014; <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a14-03-wirkstoffkombination-rilpivirin-emtricitabin-und-tenofoviridisoproxil-neues-anwendungsgebiet-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.5372.html>, Zugriff am 13.02.2015.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-08). Köln (GER): IQWiG 2014; <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a14-08-dolutegravir-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6011.html>, Zugriff am 13.02.2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Cobicistat vom 18. September 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2064/2014-09-18_AM-RL-XII_Cobicistat_2014-04-01-D-104_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir vom 7. August 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3092/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_ZD.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) vom 19. Juni 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Berlin (GER): G-BA 2013; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 vom 5. Juli 2012. Berlin (GER): G-BA 2012; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012. Berlin (GER): G-BA 2012; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
9. Magula N, Dedicoat M. Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection. Cochrane Database of Systematic Review 2015; (1): CD007497.
10. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG, Malena M, Bosco O. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (6):

11. Shey MS, Kongnyuy EJ, Alobwede SM, Wiysonge CS. Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3 CD005481.
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. *Cochrane Database of Systematic Review* 2010; (12): (CD004246).
13. 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.
14. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD006517.
15. 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 Reviews* 2010; (10): CD008740.
16. Li SL, Xu P, Zhang L, Sun GX, Lu ZJ. Effectiveness and safety of rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment-naïve adults infected with HIV-1: a meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2014; 15 (6): 261-8.
17. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R, Pulgar S, Gilchrist KA, Camejo RR, Stephens J, Nichols G. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naïve HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9 (9): e105653.
18. Rathbun RC, Lockhart SM, Miller MM, Liedtke MD. Dolutegravir, a second-generation integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 infection. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (3): 395-403.
19. Johnson M, Walmsley S, Haberl A. A systematic review of the use of atazanavir in women infected with HIV-1. *Antivir Ther* 2014; 19 (3): 293-307.
20. 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.
21. 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. *HIV Med* 2012; 13 (3): 148-55.
22. 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 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). *HIV Med* 2014; 15 Suppl 1 1-85.
23. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Genf (SUI): WHO 2013; http://www.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf, Zugriff am 23.02.2015.
24. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, Burger DM, Cahn P, Gallant JE, Glesby MJ, Reiss P, Saag MS, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014; 312 (4): 410-25.

25. 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.
26. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report. Darunavir (Prezista®) 400 mg and 800 mg film-coated tablets and 100 mg/ml oral suspension. Penarth (UK): AWTTC 2014; (Reference number: 2246).<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2246>, Zugriff am 13.02.2015.
27. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil (as fumarate) (Eviplera). Penarth (UK): AWTTC 2014; (Reference number: 2374).<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2374>, Zugriff am 13.02.2015.
28. Scottish Medicines Consortium (SMC) . rilpivirine 25mg, emtricitabine 200mg, tenofovir disoproxil (as fumarate) 245mg tablet (Eviplera®). Glasgow (UK): SMC 2014; (SMC No. (951-14).
29. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report. Etravirine (Intelence®) 25 mg, 100 mg and 200 mg tablets. Penarth (UK): AWTTC 2013; (Reference number: 1683).<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1683>, Zugriff am 13.02.2015.
30. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (Eviplera®). Penarth (UK): AWTTC 2012; (Advice No. 1412).<http://www.wales.nhs.uk/sites3/docmetadata.cfm?orgid=371&id=195433&pid=24773>, Zugriff am 13.02.2015.

Anhang

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SPRING-1	RCT, partiell verblindet (Dosisfindungsstudie: Dolutegravir-Dosierungen doppelblind; Efavirenz offen), parallel, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	Dolutegravir 10 mg (N = 53) ^b Dolutegravir 25 mg (N = 52) ^b Dolutegravir 50 mg (N = 51) Efavirenz 600 mg (N = 52) Jeweils in Kombination mit entweder TDF + FTC oder ABC + 3TC	Screeningphase: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen ^c Follow-up: 4 Wochen	34 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Russland und USA seit 07/2009 Datenschnitt Woche 48: 11/2010 Datenschnitt Woche 96: 09/2011	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 16 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; Mortalität, Nebenwirkungen
SINGLE	RCT, doppelblind, parallel, doubledummy, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	Dolutegravir 50 mg (N = 422) Efavirenz 600 mg (N = 422) Dolutegravir in Kombination mit ABC + 3TC, Efavirenz in Kombination mit TDF + FTC	Screeningphase bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen Gefolgt von einer open-label-Phase bis 144 Wochen	136 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlanden, Rumänien, Spanien und USA seit 02/2011 Datenschnitt Woche 48: 05/2012 Datenschnitt Woche 96: 05/2013	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 48 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; HIV-Symptomatik, Mortalität, Nebenwirkungen

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Die Dosierung in diesem Arm entspricht nicht der deutschen Zulassung. Dieser Arm wird im weiteren Verlauf in den Tabellen nicht mehr dargestellt.
c: Nach Woche 96 konnten die Patienten aus den Dolutegravirarmen der Studie in eine open-label Behandlung mit 50 mg Dolutegravir täglich wechseln solange bis Dolutegravir kommerziell verfügbar ist oder die Entwicklung beendet wird. Für Patienten im Efavirenzarm endete die Studie nach 96 Wochen.
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention HIV: humanes Immundefizienzvirus; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Abbildung 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz aus IQWiG, 2014 (IQWiG-Berichte – Nr. 221, S. 14)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SAILING	RCT, doppelblind, parallel, doubledummy, multizentrisch	antiretroviral vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten, ohne vorhergehende INI Behandlung und einer Ausgangsviruslast von > 400 Kopien/ml. Darüber hinaus mussten Resistenzen gegen mindestens 2 ART Wirkstoffklassen vorliegen.	Dolutegravir 50 mg ^b (N = 360) Raltegravir 800 mg ^b (N = 364) Jeweils zusätzlich zur optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrund-Therapie	Screeningphase: bis zu 42 Tage Behandlungsphase: 48 Wochen ^b Follow up: 4 Wochen	156 Zentren in Australien, Europa, Nord- und Südamerika, Russland, Südafrika und Taiwan Seit 10/2010 Datenschnitt Woche 48: 02/2013	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 48 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; Mortalität, Nebenwirkungen

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Nach Woche 48 konnten die Patienten aus dem Dolutegravirarm in eine open-label-Phase wechseln.
ART: Antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Abbildung 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir aus IQWiG, 2014 (IQWiG-Berichte – Nr. 221, S. 42)