

IQWiG-Berichte – Nr. 420

**Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
(HIV-Infektion) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-30
Version: 1.0
Stand: 11.08.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.05.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-30

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Mark Oette, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Stefan Kobza
- Lars Beckmann
- Susanne Haag
- Marco Knellingen
- Petra Kohlepp
- Sarah Mostardt
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram
- Min Zhou

Schlagwörter: Emtricitabin, Tenofoviralafenamid, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

Keywords: Emtricitabine, Tenofovir alafenamide, HIV Infections, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene	14
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	14
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	14
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	15
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	15
2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren	16
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	16
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	16
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	16
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	16
2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene	17
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)	17
2.5.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung 3)	17
2.5.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 3)	18
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	28
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3)	28
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3)	29
2.5.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 3)	32
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3)	43
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3).....	45
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3).....	45
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	48

2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3).....	49
2.6	Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	51
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 4)	51
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4).....	51
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4).....	51
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4).....	51
2.7	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	52
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	54
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	54
2.8.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	58
2.8.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	58
2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	59
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	64
2.8.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	64
2.8.2.3.2	Studienpool	65
2.8.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
2.8.2.4.1	Studiendesign und Population.....	67
2.8.2.4.2	Verzerrungspotenzial	73
2.8.2.4.3	Ergebnisse	75
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	81
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	81
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	81
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	82
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	82
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	82
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	83
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	83
2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	83

2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	84
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	84
3	Kosten der Therapie.....	86
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	86
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	86
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	86
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	86
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	87
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	88
3.2.1	Behandlungsdauer	89
3.2.2	Verbrauch	89
3.2.3	Kosten.....	89
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	89
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	89
3.2.6	Versorgungsanteile	90
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	90
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	91
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	91
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	91
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	92
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	93
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
5	Literatur	96
	Anhang A – Meta-Analyse zu AIDS-definierenden Ereignissen (Fragestellung 3)	102
	Anhang B – Ergebnisse zum Snapshot-Algorithmus (Fragestellung 3)	103
	Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 3)	104
C.1	– Studie 292-0109.....	104
C.2	– Studie 311-1089.....	106
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von FTC/TAF	3
Tabelle 3: FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von FTC/TAF	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	19
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	21
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie und Nierenfunktion) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	26
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	27
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	29
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	30
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotome Daten], Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	33
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität [stetige Daten], Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	36

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	44
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	46
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	48
Tabelle 18: FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	52
Tabelle 19: Zweckmäßige Vergleichstherapie und Vergleichstherapie des pU zur Nutzenbewertung von FTC/TAF	54
Tabelle 20: Ergebnisse (FDA-Snapshot-Algorithmus und HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	63
Tabelle 21: FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	91
Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	92
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	93
Tabelle 24: Ergebnisse (FDA-Snapshot-Algorithmus und HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	103
Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF)	104
Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	106
Tabelle 27: Häufige schwere UE der Grade 3 und 4 ^a (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^b vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^b)	107
Tabelle 28: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	107

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Meta-Analyse, AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) über die Studien 292-0109 und 311-1089, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner)	102
--	-----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	erworbenes Immundefektsyndrom
ART	antiretrovirale Therapie
ATV/co	Atazanavir geboostert mit Cobicistat
ATV/r	Atazanavir geboostert mit Ritonavir
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
COBI	Cobicistat
Ddl	Didanosin
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir geboostert mit Ritonavir
DTG	Dolutegravir
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HLA	humanes Leukozytenantigen
HLGT	High Level Group Term
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
LOCF	Last Observation carried forward
LPV/r	Lopinavir geboostert mit Ritonavir
MRC	Maraviroc
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OR	Odds Ratio
PI/b	geboosterter Protease-Inhibitor (Boosterung mit Ritonavir oder Cobicistat)

Abkürzung	Bedeutung
POR	Peto Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAL	Raltegravir
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RR	relatives Risiko
RTV	Ritonavir
SF-36	Health Survey Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
STB	Stribild (Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TDF)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TLOVR	Time to Loss of Virologic Response
TTO	time trade-off
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralafenamid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.05.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (FTC/TAF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.05.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. FTC/TAF wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich 4 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von FTC/TAF

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	therapienaive Erwachsene	NRTI-Backbone: Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.
2	therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
4	vorbehandelte Jugendliche ^a	

a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TAF: Tenofoviralafenamid

Für die Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) folgt der pU grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU berücksichtigt jedoch zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartnern auch Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI). Dieser Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt, da der pU insbesondere die (mindestens) Gleichwertigkeit von EVG/COBI mit einem der 3

vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartner (Efavirenz [EFV] oder Rilpivirin oder Dolutegravir) nicht belegt. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Für die Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene) folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Innerhalb dieser Fragestellung unterscheidet der pU dabei zwischen folgenden Patientengruppen:

- Für Patienten mit Umstellungsindikation (beispielsweise beim Vorliegen von Therapieversagen oder Nebenwirkungen) benennt der pU den Wechsel auf eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Für Patienten ohne Umstellungsindikation operationalisiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie als die Fortführung der bestehenden Therapie.

Diesem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Die Fragestellungen 2 und 4 (therapienaive beziehungsweise vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren) betrachtet der pU in seinem Dossier nicht. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

Der pU hat für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wurden die Studien GS-US-292-0109 (nachfolgend 292-0109) und GS-US-311-1089 (nachfolgend 311-1089) eingeschlossen.

Studie 292-0109

Bei der Studie 292-0109 handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten. In die Studie wurden virologisch supprimierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien des pU mit einem Therapieregime bestehend aus der festen Sockeltherapie Emtricitabin/

Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) und einem 3. Kombinationspartner behandelt wurden. Als 3. Kombinationspartner kamen dabei EFV, EVG/COBI sowie Atazanavir (ATV) geboostert mit COBI oder Ritonavir infrage. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der bisherigen Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF oder ATV/Booster/FTC/TDF).

Für die Nutzenbewertung ist nur dasjenige Stratum der Studie relevant, in dem im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm nur die Sockeltherapie (nicht jedoch der 3. Kombinationspartner) umgestellt wird. Aus der Studie 292-0109 ist somit nur das Stribild(STB)-Stratum heranzuziehen. In diesem Stratum wurde die bisherige Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF) im Vergleichsarm fortgeführt; im Interventionsarm wurde gegenüber der bisherigen Therapie nur die nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor(NRTI)-Sockeltherapie auf FTC/TAF umgestellt; der 3. Kombinationspartner (EVG/COBI) blieb gegenüber der bisherigen Therapie identisch. Insgesamt wurden im STB-Stratum 306 Patienten in den Interventionsarm und 153 Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen. Die eingesetzten antiretroviralen Substanzen wurden gemäß ihrer Zulassung verabreicht.

Eine inhaltliche Prüfung der untersuchten Patientenpopulation hat ergeben, dass in die Studie 292-0109 überwiegend Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine medizinische Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) nicht vorlag. Somit kann die Studie 292-0109 zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Es besteht jedoch eine Restunsicherheit, ob in die Studie auch ein geringer Anteil von Patienten mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde. Diese Unsicherheit ist bei der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) zu berücksichtigen. Die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation ist auf Basis der Studie 292-0109 nicht möglich.

Die geplante Behandlungsdauer in der Studie beträgt 96 Wochen. Allerdings liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung erst Ergebnisse zum Auswertungszeitraum 48 Wochen vor. Diese gehen in die vorliegende Bewertung ein.

Studie 311-1089

Bei der Studie 311-1089 handelt es sich um eine aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten. In die Studie wurden virologisch supprimierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor mit FTC/TDF und einem 3. Kombinationspartner behandelt wurden. Als 3. Kombinationspartner kamen dabei geboosterte Protease-Inhibitor[PI/b]-Regime (Boosterung mit Ritonavir: ATV/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir) oder andere Regime (EFV, Rilpivirin, Nevirapin, Raltegravir, Dolutegravir oder Maraviroc) zum Einsatz. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem bisherigen 3. Kombinationspartner (PI/b-Regime oder andere Regime). Die Gabe von FTC/TAF beziehungsweise FTC/TDF erfolgte für Patienten und Endpunkterheber verblindet.

Für die NRTI-Sockeltherapien (FTC/TAF und FTC/TDF) erfolgte die Dosierung gemäß ihrer Zulassung. Entsprechend der Fachinformation hing die Dosierung von TAF im Interventionsarm der Studie von der Wirkstoffklasse des 3. Kombinationspartners ab: In Kombination mit PI/b-Regimen lag die Dosierung bei 10 mg, in Kombination mit anderen Regimen lag sie bei 25 mg.

Eine inhaltliche Prüfung der untersuchten Patientenpopulation hat ergeben, dass in die Studie 311-1089 überwiegend Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine medizinische Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) nicht vorlag. Somit kann die Studie 311-1089 zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Eine abschließende Überprüfung, ob in die Studie auch ein geringer Anteil von Patienten mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde, ist jedoch auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht möglich. Es besteht daher diesbezüglich eine Restunsicherheit. Diese Unsicherheit ist bei der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE zu berücksichtigen. Die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation ist auf Basis der Studie 311-1089 nicht möglich.

Die geplante Behandlungsdauer in der Studie beträgt 96 Wochen. Allerdings liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung erst Ergebnisse zum Auswertungszeitraum 48 Wochen vor. Diese gehen in die vorliegende Bewertung ein.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Cluster of Differentiation 4(CD4)-Zellzahl, schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (Grad 3-4) und Knochenfrakturen wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte erworbenes Immundefektsyndrom(AIDS)-definierende Ereignisse, Virologisches Ansprechen (Snapshot), Abbruch wegen UE und für weitere spezifische UE (Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege) wird das Verzerrungspotenzial für die Studie 292-0109 als hoch und für die Studie 311-1089 als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Survey Short Form 36 [SF-36]) wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

Morbidität

- AIDS-definierende Ereignisse (Centers of Disease Control and Prevention[CDC]-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl

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

Auch für das virologische Ansprechen (Snapshot) und die Veränderung der CD4-Zellzahl zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die EQ-5D VAS, zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36 zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den körperlichen Summenscore des SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- SF-36 – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36 liegt eine Heterogenität zwischen beiden Studien ohne gleichgerichtete Effekte vor ($p < 0,2$). Eine Zusammenfassung beider Studien ist daher für den psychischen Summenscore des SF-36 nicht sinnvoll.

In der Studie 311-1089 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 292-0109 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Insgesamt ergibt sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE, schwere UE (Grad 3-4), psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (Grad 3-4), psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich jeweils in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

- Abbruch wegen UE

Die Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE erfolgt separat für die Studien 292-0109 und 311-1089. Dies ist darin begründet, dass das Ergebnis für das STB-Stratum der Studie 292-0109 möglicherweise durch den Einschluss von Patienten mit einer Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen maßgeblich beeinflusst wird. Dies führt dazu, dass das Ergebnis dieser Studie für den Endpunkt Abbruch wegen UE insgesamt als nicht sicher interpretierbar eingeschätzt wird.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich im STB-Stratum der Studie 292-0109 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF. Betrachtet man die Raten der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie, die einen Therapieabbruch (jedweder Ursache) durchgeführt haben, so haben bereits nach 4 Wochen Behandlung tendenziell weniger Patienten im Interventionsarm als im Vergleichsarm die Therapie abgebrochen (0,1 % vs. 1,0 %, Differenz von 0,9 Prozentpunkten). Im Vergleich dazu liegt zu Woche 48 der

Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation mit 1,6 Prozentpunkten nur geringfügig höher. Für diesen Endpunkt ist die statistische Signifikanz (relatives Risiko [95 %-Konfidenzintervall]: 0,37 [0,16; 0,88]; $p = 0,019$) in der Gesamtpopulation möglicherweise auf die Therapieabbrüche (jedweder Ursache) innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung zurück zu führen. Diese frühzeitigen Abbrüche können durch Nebenwirkungen der bisherigen Therapie und die Kenntnis der Patienten über die Fortführung dieser Therapie bedingt sein. Für das STB-Stratum liegen keine entsprechenden Daten zum Verlauf der Therapieabbrüche vor. Zu Woche 48 haben jedoch ebenfalls weniger Patienten im Interventionsarm als im Vergleichsarm die Behandlung abgebrochen (2,3 % versus 3,9 %). Das Ergebnis für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird für das STB-Stratum der Studie 292-0109 aufgrund der fehlenden Informationen zum Verlauf der Therapieabbrüche und der beschriebenen Situation in der Gesamtpopulation insgesamt als nicht sicher interpretierbar eingeschätzt.

In der Studie 311-1089 zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ist auch für diese Studie unklar, ob Abbrüche wegen UE auf Nebenwirkungen der fortgeführten Therapie zurückzuführen sind. In den Ergebnissen zeigen sich jedoch keine expliziten Hinweise darauf. So besteht – im Gegensatz zu der Studie 292-0109 – in den ersten Wochen nach Therapiebeginn zwischen beiden Studienarmen kein wesentlicher Unterschied in der Rate des Therapieabbruchs (jedweder Ursache). Für die Studie 311-1089 wird daher nicht davon ausgegangen, dass das Ergebnis für den Endpunkt Abbruch wegen UE durch den möglichen Einschluss von Patienten mit einer Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen bedeutsam beeinflusst sein könnte. Das Ergebnis der Studie 311-1089 wird daher im Gegensatz zu dem der Studie 292-0109 als interpretierbar angesehen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von FTC/TAF.

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner vor. Für Patienten mit einem PI/b-Regime als 3. Kombinationspartner ergibt sich für Erkrankungen des Nervensystems ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für Patienten mit anderen Regimen als 3. Kombinationspartner ergibt sich für Erkrankungen des Nervensystems ein Beleg für einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass sich zwischen beiden Subgruppen nicht nur die Substanzklasse des 3. Kombinationspartners unterscheidet: In der Subgruppe „andere Regime“ wurde TAF in einer höheren Dosierung (25 mg) als in der Subgruppe „PI/b-Regime“ (10 mg) eingesetzt. Somit ist nicht auszuschließen, dass die Effektmodifikation (auch) durch den Dosierungsunterschied zwischen den Subgruppen bedingt sein kann.

- Knochenfrakturen

Die Ergebnisse zum Endpunkt Knochenfrakturen werden aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen (Studie 292-0109: High Level Group Term und standardisierte MedDRA-Abfrage, Studie 311-1089: standardisierte MedDRA-Abfrage) nicht metaanalytisch zusammengefasst.

Auf Einzelstudienbene zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Knochenfrakturen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Erwachsenen wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleiben für vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation negative Effekte. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems liegt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden (Ausmaß: gering) bei Patienten, die FTC/TAF in Kombination mit einem PI/b-Regime erhalten, und ein Beleg für einen höheren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) bei Patienten, die FTC/TAF mit anderen Regimen erhalten, vor.

Zusammenfassend gibt es für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von FTC/TAF in Kombination mit einem PI/b-Regime (Ausmaß: gering) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation gibt es einen Beleg für einen höheren Schaden von FTC/TAF in Kombination mit anderen Regimen (Ausmaß: beträchtlich) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientenpopulation kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie; ein Zusatznutzen ist für diese Patienten nicht belegt.

Fragestellungen 2 und 4: Therapienaive beziehungsweise vorbehandelte Jugendliche

Der pU hat für die Fragestellungen 2 und 4 keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

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

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene	NRTI-Backbone: Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.	Zusatznutzen nicht belegt	
2	therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt	
3	vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation)	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	PI/b-Regime	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden; Ausmaß: gering
	andere Regime		Beleg für einen höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich	
	vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)		Zusatznutzen nicht belegt	
4	vorbehandelte Jugendliche ^a		Zusatznutzen nicht belegt	
a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI/b: geboosterter Protease-Inhibitor (geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat); TAF: Tenofoviralfenamid				

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. FTC/TAF wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich 4 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von FTC/TAF

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	therapienaive Erwachsene	NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.
2	therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
4	vorbehandelte Jugendliche ^a	
a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TAF: Tenofoviralafenamid		

Für die Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) folgt der pU grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU berücksichtigt jedoch zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartnern auch Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI). Dieser Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt, da der pU insbesondere die (mindestens) Gleichwertigkeit von EVG/COBI mit einem der 3 vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartner (Efavirenz [EFV] oder Rilpivirin [RPV] oder Dolutegravir [DTG]) nicht belegt (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.8.1). Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Für die Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene) folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Innerhalb dieser Fragestellung unterscheidet der pU dabei zwischen folgenden Patientengruppen:

- Für Patienten mit Umstellungsindikation (beispielsweise beim Vorliegen von Therapieversagen oder Nebenwirkungen) benennt der pU den Wechsel auf eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Für Patienten ohne Umstellungsindikation operationalisiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie als die Fortführung der bestehenden Therapie.

Dem Vorgehen des pU, dass bei Patienten mit und ohne Umstellungsindikation zwischen unterschiedlichen Operationalisierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu unterscheiden ist, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie und ihre Eignung für die eingeschlossene Population werden in den Studien überprüft (siehe auch Abschnitt 2.8.1).

Die Fragestellungen 2 und 4 (therapienaive beziehungsweise vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren) betrachtet der pU in seinem Dossier nicht. Als Begründung nennt der pU unter anderem niedrige Patientenzahlen und fehlende für die Nutzenbewertung relevante Evidenz. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.8.1 und 2.8.2.1). Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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

2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu FTC/TAF (Stand zum 21.03.2016)
- bibliografische Recherche zu FTC/TAF (letzte Suche am 21.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu FTC/TAF (letzte Suche am 21.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu FTC/TAF (letzte Suche am 01.06.2016)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten RCT zum Vergleich von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU schließt für die Bewertung der Fragestellung 1 die Studien GS-US-292-0102 [3], GS-US-292-0104 [4] und GS-US-292-0111 [4] ein, die einen Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF untersuchten. Darüber hinaus stellt er ergänzend Ergebnisse der Studie GS-US-299-0102 [5] zum Vergleich von Darunavir(DRV)/COBI/FTC/TAF gegenüber DRV/COBI/FTC/TDF dar. Diese Studie zieht der pU nicht zur Ableitung der Aussagen zum Zusatznutzen heran, da der in der Studie eingesetzte 3. Kombinationspartner DRV/COBI formal nicht den Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspreche.

Der Einschätzung der Relevanz der vom pU für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien wird nicht gefolgt. Die Studie GS-US-299-0102 ist ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung relevant. In allen vom pU für die Fragestellung 1 vorgelegten Studien wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, da der 3. Kombinationspartner (EVG/COBI beziehungsweise DRV/COBI) von der Festlegung des G-BA (EFV oder RPV oder DTG) abweicht (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.8.1).

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Der pU hat für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF bei therapienaiven Erwachsenen hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für die Fragestellung 1 keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der pU hat die Fragestellung 2 im Dossier nicht bearbeitet. Daher hat er keine Informationsbeschaffung für die Fragestellung 2 durchgeführt und hierzu keine Daten vorgelegt.

Die eigene Vollständigkeitsprüfung auf Basis der Studienliste des pU zu FTC/TAF (Stand zum 21.03.2016) und der Suche in Studienregistern zu FTC/TAF (letzte Suche am 01.06.2016) identifizierte keine für die Fragestellung 2 relevanten Studien.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU hat für die Fragestellung 2 keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF bei therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren hat der pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von FTC/TAF ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patienten keinen Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für die Fragestellung 2 keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu FTC/TAF (Stand zum 21.03.2016)
- bibliografische Recherche zu FTC/TAF (letzte Suche am 21.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu FTC/TAF (letzte Suche am 21.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu FTC/TAF (letzte Suche am 01.06.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung 3)

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GS-US-292-0109 (292-0109) ^c	ja	ja	nein
GS-US-311-1089 (311-1089) ^c	ja	ja	nein

a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden
 b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
 c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralafenamid;
 TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus

Die Studien 292-0109 und 311-1089 werden vom pU für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF herangezogen für Patienten, bei denen eine medizinische Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) nicht vorliegt. Diesem Vorgehen wird gefolgt (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.1).

Eine Bewertung des Zusatznutzens für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) ist auf Basis der Studien 292-0109 und 311-1089 nicht möglich. Für diese Patienten liegen damit keine Studien vor.

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.5.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 3)

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
292-0109	RCT, offen, parallel	Antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ^{c, d} mit HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate vor und beim Screening und einer eGFR ≥ 50 ml/min	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 963) Fortführung der bisherigen Therapie (N = 480) bestehend aus: ▪ EVG/COBI/FTC/TDF (STB) oder ▪ EFV/FTC/TDF ^c oder ▪ ATV/co + FTC/TDF ^c oder ▪ ATV/r + FTC/TDF ^c Davon relevante Teilpopulation (STB-Stratum): EVG/COBI/FTC/TAF (n = 306) EVG/COBI/FTC/TDF (n = 153)	▪ Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn ▪ geplante Behandlungsdauer: 96 Wochen ^f ▪ Nachbeobachtung: 30 Tage	168 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Dominikanische Republik, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Portugal, Puerto Rico, Schweden, Schweiz, Spanien, Thailand, USA, Vereinigtes Königreich 03/2013–laufend (Datenschnitt Woche 48: 03/2015)	primär: ▪ virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: ▪ AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) ▪ Veränderung der CD4-Zellzahl ▪ Gesundheitszustand ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Mortalität ▪ UE
311-1089	RCT, doppelblind ^g , parallel	Antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ^{h, i} mit HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate vor und beim Screening und einer eGFR ≥ 50 ml/min	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^j (N = 334) Fortführung der bisherigen Therapie bestehend aus: FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^j (N = 334)	▪ Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn ▪ geplante Behandlungsdauer: 96 Wochen ^f ▪ Nachbeobachtung: 30 Tage	78 Zentren in Belgien, Frankreich, Italien, Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 05/2014–laufend (Datenschnitt Woche 48: 08/2015)	primär: ▪ virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: ▪ AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) ▪ Veränderung der CD4-Zellzahl ▪ Gesundheitszustand ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Mortalität ▪ UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a) (Fortsetzung)

a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden
b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
c: Vorbehandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF oder ATV/co + FTC/TDF für ≥ 6 aufeinanderfolgende Monate vor der letzten Visite in einer früheren Studie
d: stratifiziert nach der Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/Booster/FTC/TDF)
e: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
f: Danach besteht für alle Studienteilnehmer die Möglichkeit, EVG/COBI/FTC/TAF (Studie 292-0109) beziehungsweise FTC/TAF (Studie 311-1089) unverblindet zu bekommen, bis das Produkt kommerziell verfügbar ist oder Gilead das Forschungsprogramm stoppt.
g: Die Verblindung bezieht sich dabei nur auf die Sockeltherapie (FTC/TAF beziehungsweise FTC/TDF). Die Gabe des 3. Kombinationspartners erfolgte unverblindet.
h: Vorbehandlung mit antiretroviraler Therapie bestehend aus FTC/TDF und einem erlaubten 3. Kombinationspartner (ATV/r, LPV/r, DRV/r, EFV, RPV, NVP, RAL, DTG oder MRC) für ≥ 6 aufeinanderfolgende Monate vor dem Screening
i: stratifiziert nach dem 3. Kombinationspartner (PI/b-Regime / andere Regime)
j: Fortführung des 3. Kombinationspartners aus bisheriger Therapie

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers of Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gemäß Cockcroft-Gault-Formel); EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; MRC: Maraviroc; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; NVP: Nevirapin; PI/b: geboosterter Protease-Inhibitor (Boosterung mit Ritonavir oder Cobicistat); RAL: Raltegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; STB: Stribild (Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TDF); TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie	Intervention	Vergleich
292-0109 (STB-Stratum)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TAF 10 mg (Fixkombination), 1-mal/Tag oral zum Essen <p>Vorbehandlung: EVG/COBI/FTC/TDF für ≥ 6 aufeinanderfolgende Monate vor der letzten Visite in einer früheren Studie</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (beispielsweise Carbamazepin, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Johanniskraut)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg^b (Fixkombination), 1-mal/Tag oral zum Essen
311-1089	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FTC 200 mg / TAF 10 mg (Fixkombination) + Placebo für FTC/TDF + geboosterter 3. Kombinationspartner (ATV/r, LPV/r oder DRV/r) oder ▪ FTC 200 mg / TAF 25 mg (Fixkombination) + Placebo für FTC/TDF + ungeboosterter 3. Kombinationspartner (EFV, RPV, NVP, RAL, DTG oder MRC) <p>jeweils 1-mal/Tag oral morgens ungefähr zur gleichen Tageszeit</p> <p>Vorbehandlung: Therapie mit FTC/TDF in Kombination mit einem erlaubten 3. Kombinationspartner (ATV/r, LPV/r, DRV/r, EFV, RPV, NVP, RAL, DTG oder MRC) für ≥ 6 aufeinanderfolgende Monate vor dem Screening</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (beispielsweise Carbamazepin, Bisphosphonate, Johanniskraut)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FTC 200 mg / TDF 300 mg^b (Fixkombination) + Placebo für FTC/TAF + 3. Kombinationspartner (ATV/r, LPV/r, DRV/r, EFV, RPV, NVP, RAL, DTG oder MRC) <p>1-mal/Tag oral morgens ungefähr zur gleichen Tageszeit</p>
<p>a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden b: entspricht 245 mg Tenofovirdisoproxil ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; MRC: Maraviroc; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPV: Rilpivirin; STB: Stribild (Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TDF); TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus</p>		

Studie 292-0109

Bei der Studie 292-0109 handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten. In die Studie wurden virologisch

supprimierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien des pU mit einem Therapieregime bestehend aus der festen Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) und einem 3. Kombinationspartner behandelt wurden. Als 3. Kombinationspartner kamen dabei EFV, EVG/COBI sowie Atazanavir geboostert mit COBI (ATV/co) oder Ritonavir (ATV/r) infrage. Zudem mussten die Patienten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 50 ml/min aufweisen.

Es wurden insgesamt 1443 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert, 963 Patienten in den EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 480 Patienten in den Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der bisherigen Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF oder ATV/Booster/FTC/TDF).

Da nur der nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor(NRTI)-Backbone (NRTI-Sockeltherapie) FTC/TAF die zu bewertende Wirkstoffkombination darstellt, ist es für die Nutzenbewertung sinnvoll, dass der jeweilige 3. Kombinationspartner in den Behandlungsarmen identisch ist, um ein unverzerrtes Ergebnis zum Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber FTC/TDF zu ermöglichen. Für die Nutzenbewertung ist damit nur dasjenige Stratum der Studie relevant, in dem im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm nur die Sockeltherapie (nicht jedoch der 3. Kombinationspartner) umgestellt wird. Aus der Studie 292-0109 ist somit nur das Stribild(STB)-Stratum heranzuziehen. In diesem Stratum wurde die bisherige Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF) im Vergleichsarm fortgeführt; im Interventionsarm wurde gegenüber der bisherigen Therapie nur die NRTI-Sockeltherapie auf FTC/TAF umgestellt; der 3. Kombinationspartner (EVG/COBI) blieb gegenüber der bisherigen Therapie identisch. Insgesamt wurden im STB-Stratum 306 Patienten in den Interventionsarm und 153 Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen.

Im STB-Stratum der Studie 292-0109 wurden jeweils Fixkombinationen aus EVG/COBI/FTC/TAF oder EVG/COBI/FTC/TDF eingesetzt. Die eingesetzten antiretroviralen Substanzen wurden gemäß ihrer Zulassung zu einer Mahlzeit einmal täglich oral verabreicht [6,7]. Gemäß den jeweiligen Fachinformationen sollen darüber hinaus keine Resistenzen gegenüber den im STB-Stratum eingesetzten Substanzen beziehungsweise Wirkstoffklassen [6,7] vorliegen. In der Studie 292-0109 gab es jedoch keine Vorgaben für eine Resistenztestung beziehungsweise Genotypisierung. Der pU legt jedoch nachvollziehbar dar, dass die eingeschlossenen Patienten zulassungsgemäß keine Resistenzen gegenüber den in der Studie eingesetzten Substanzen aufwiesen (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1).

Dass im Interventionsarm die Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TAF (anstatt der zu bewertenden Fixkombination FTC/TAF) eingesetzt wird, stellt für den Studieneinschluss kein Problem dar: Der Einsatz der FTC/TAF-Komponente erfolgte in der Studie in Übereinstimmung mit der Fachinformation zu FTC/TAF [8].

Eine inhaltliche Prüfung der untersuchten Patientenpopulation hat ergeben, dass in die Studie 292-0109 überwiegend Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1). Es besteht jedoch eine Restunsicherheit, ob in die Studie auch ein geringer Anteil von Patienten mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde. Diese Unsicherheit ist bei der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1).

Die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation ist auf Basis der Studie 292-0109 nicht möglich.

Die geplante Behandlungsdauer in der Studie beträgt 96 Wochen. Allerdings liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung erst Ergebnisse zum Auswertungszeitraum 48 Wochen vor. Diese gehen in die vorliegende Bewertung ein.

Studie 311-1089

Bei der Studie 311-1089 handelt es sich um eine aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten. In die Studie wurden virologisch supprimierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor mit FTC/TDF und einem 3. Kombinationspartner behandelt wurden. Als 3. Kombinationspartner kamen dabei geboosterte Protease-Inhibitor[PI/b]-Regime (Boosterung mit Ritonavir: ATV/r, Lopinavir/Ritonavir [LPV/r] oder DRV/Ritonavir [DRV/r]) oder andere Regime (EFV, RPV, Nevirapin [NVP], Raltegravir [RAL], DTG oder Maraviroc [MRC]) zum Einsatz. Zudem mussten die Patienten eine eGFR ≥ 50 ml/min aufweisen.

Es wurden insgesamt 668 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert, 334 Patienten in den FTC/TAF-Arm und 334 Patienten in den Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem bisherigen 3. Kombinationspartner (PI/b-Regime oder andere Regime). Die Gabe von FTC/TAF beziehungsweise FTC/TDF erfolgte für Patienten und Endpunkterheber verblindet.

Die in der Studie 311-1089 eingesetzten antiretroviralen Substanzen wurden zu einer Mahlzeit einmal täglich oral verabreicht. Für die NRTI-Sockeltherapien (FTC/TAF und FTC/TDF) erfolgte die Dosierung gemäß ihrer Zulassung [8,9]. Entsprechend der Fachinformation [8] hing die Dosierung von TAF im Interventionsarm der Studie von der Wirkstoffklasse des 3. Kombinationspartners ab: In Kombination mit PI/b-Regimen lag die Dosierung bei 10 mg, in Kombination mit anderen Regimen lag sie bei 25 mg.

Für die 3. Kombinationspartner liegen keine Angaben zur Dosierung in der Vorbehandlung und während der Studie 311-1089 vor. Zwar ist aufgrund der Randomisierung davon auszugehen, dass sich die Dosierungen zwischen den Studienarmen nicht wesentlich unterscheiden. Auch sind den Fachinformationen zu FTC/TAF und FTC/TDF nicht zu entnehmen, dass sich die empfohlenen Dosierungen der oben genannten

3. Kombinationspartner in Kombination mit FTC/TAF und FTC/TDF unterscheiden [8,9]. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich zu hohe oder zu niedrige Dosierungen der 3. Kombinationspartner in Kombination mit FTC/TAF und FTC/TDF unterschiedlich auf die Ergebnisse auswirken können: Eine mögliche Interaktion zwischen Dosierung der 3. Kombinationspartner und der eingesetzten NRTI-Sockeltherapie (FTC/TAF oder FTC/TDF) wird vom pU im Dossier nicht thematisiert. Der potenzielle Einfluss wird jedoch als gering eingeschätzt, sodass die Studieneignung nicht infrage gestellt wird.

In der Studie 311-1089 gab es keine Vorgaben für eine Resistenztestung beziehungsweise Genotypisierung. Der pU legt jedoch nachvollziehbar dar, dass die eingeschlossenen Patienten zulassungsgemäß keine Resistenzen gegenüber den in der Studie eingesetzten Substanzen aufwiesen (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1).

Eine inhaltliche Prüfung der untersuchten Patientenpopulation hat ergeben, dass in die Studie 311-1089 überwiegend Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag. Eine abschließende Überprüfung, ob in die Studie auch ein geringer Anteil von Patienten mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde, ist jedoch auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht möglich. Es besteht daher diesbezüglich eine Restunsicherheit. Diese Unsicherheit ist bei der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1).

Die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation ist auf Basis der Studie 311-1089 nicht möglich.

Die geplante Behandlungsdauer in der Studie beträgt 96 Wochen. Allerdings liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung erst Ergebnisse zum Auswertungszeitraum 48 Wochen vor. Diese gehen in die vorliegende Bewertung ein.

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie und Nierenfunktion) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie Gruppe	N ^b	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie [Kaukasier / Asiaten / Andere ^c] % ^d	3. Kombinationspartner in der Vorbehandlung ^e [ATV/r / DRV/r / LPV/r / DTG / EFV / MRC / NVP / RAL / RPV] % ^d	Dauer der Vorbehandlung	eGFR [ml/min] Median (Q1; Q3)	Therapieabbruch, Woche 48 n (%)	Studienabbruch, Woche 48 n (%)
292-0109									
EVG/COBI/FTC/TAF	306 ^f	41 (10)	8 / 92	70 / 4 / 27 ^g	EVG/COBI: 100	k. A.	103,2 (87,6; 120,2)	7 (2,3)	7 (2,3)
EVG/COBI/FTC/TDF	153 ^f	42 (10)	8 / 92	69 / 3 / 27 ^g	EVG/COBI: 100	k. A.	100,7 (85,0; 123,6)	6 (3,9)	4 (2,6)
311-1089									
FTC/TAF	333	47 (10)	14 / 86	73 / 2 / 25 ^g	16 / 25 / 5 / 8 / 2 / 0 / 22 / 20 / 1	k. A.	99,4 (83,8; 120,3)	21 (6,3)	18 (5,4)
FTC/TDF	330	48 (10)	16 / 84	77 / 0 / 23 ^g	15 / 25 / 6 / 7 / 2 / 2 / 20 / 22 / 2	k. A.	100,2 (83,8; 121,2)	21 (6,4)	14 (4,2)
<p>a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden b: Anzahl der Patienten in der Safety-Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben c: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Schwarzen beziehungsweise Patienten afrikanischer oder afroamerikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohnern Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen sowie Patienten, die keine Angaben machten. d: Summe pro Gruppe > oder < 100 % durch Rundung möglich e: sofern nicht anders angegeben f: Anzahl der Patienten in der relevanten Teilpopulation: STB-Stratum g: eigene Berechnung</p> <p>ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gemäß Cockcroft-Gault-Formel); EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; k. A.: keine Angabe; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; MRC: Maraviroc; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NVP: Nevirapin; Q: Quartil; RAL: Raltegravir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RPV: Rilpivirin; SD: Standardabweichung; STB: Stribild (Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TDF); TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; vs.: versus; w: weiblich</p>									

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie Gruppe	N ^b	Viruslast [log ₁₀ Kopien/ml] Median (Q1; Q3)	Ausgangsviruslast HIV-1-RNA-Kopien/ml n (%)		CD4-Zellzahl/µl Median (Q1; Q3)	CD4-Zellzahl/µl n (%)		HIV-Krankheitsstatus n (%)		
			< 50	≥ 50		< 350	≥ 350	asympto- matisch	sympto- matisch	AIDS
292-0109										
EVG/COBI/FTC/TAF	306 ^c	k. A.	302 (98,7)	4 (1,3)	693 (537; 849)	16 (5,2) ^d	290 (94,8) ^d	k. A.	k. A.	k. A.
EVG/COBI/FTC/TDF	153 ^c	k. A.	152 (99,3)	1 (0,7)	673 (550; 849)	6 (4,0) ^d	147 (96,0) ^d	k. A.	k. A.	k. A.
311-1089										
FTC/TAF	333	k. A.	329 (98,8)	4 (1,2)	663 (505; 853)	26 (7,8) ^d	307 (92,2) ^d	277 (83,4)	21 (6,3)	34 (10,2)
FTC/TDF	330	k. A.	326 (98,8)	4 (1,2)	624 (477; 819)	34 (10,3) ^d	296 (89,7) ^d	270 (81,8)	29 (8,8)	31 (9,4)
<p>a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden b: Anzahl der Patienten in der Safety-Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben c: Anzahl der Patienten in der relevanten Teilpopulation: STB-Stratum d: eigene Berechnung</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; Q: Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; STB: Stribild (Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TDF); TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; vs.: versus</p>										

In den demografischen Charakteristika Alter, Geschlecht und Ethnie bestanden in den Studien 292-0109 (STB-Stratum) und 311-1089 (Gesamtpopulation) keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Patienten waren im Mittel 41 beziehungsweise 47 Jahre alt. Es wurden in beiden Behandlungsarmen deutlich mehr Männer (etwa 92 % beziehungsweise 85 %) als Frauen eingeschlossen, was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion bei Männern widerspiegelt [10]. Der überwiegende Anteil der in den Studien eingeschlossenen Patienten war kaukasischer Herkunft (jeweils etwa 69 % bis 77 %).

Auch die Schwere der Erkrankung ermittelt über die Viruslast und die mediane Cluster of Differentiation 4(CD4)-Zellzahl war zwischen den Studienarmen ausgeglichen: In beiden Studien hatten nahezu alle Patienten in beiden Behandlungsarmen gemäß den Einschlusskriterien eine Viruslast von < 50 HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml (jeweils über 98 %). Die mediane CD4-Zellzahl lag in den Behandlungsarmen bei etwa 660 bis 690 Zellen/ μ l.

Den Unterlagen zur Studie 311-1089 zufolge lag der Anteil an Patienten mit symptomatischer HIV-Infektion oder erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) zu Studienbeginn bei insgesamt > 15 % je Studienarm. Hierbei bleibt aus den Studienunterlagen unklar, ob symptomatische HIV-Infektionen oder AIDS zu Studienbeginn auch dann gewertet wurden, wenn sie zu einem vorigen Zeitpunkt seit Infektion aufgetreten sind, jedoch aber nicht mehr zu Studienbeginn vorlagen. Für die Studie 292-0109 liegen keine Angaben zum HIV-Krankheitsstatus vor.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung			
292-0109 (STB-Stratum)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig	
311-1089	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	

a: in Kombination mit unterschiedlichen 3. Kombinationspartnern, die in beiden Armen fortgeführt werden
 FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STB: Stribild (Fixkombination aus Elvitegravir/Cobicistat/FTC/TDF); TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign der Studie 292-0109 ergeben, sind in Abschnitt 2.5.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3)

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS-definierende Ereignisse (Centers for Disease Control and Prevention[CDC]-Klasse-C-Ereignisse)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
 - Gesundheitszustand, gemessen über die European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über den körperlichen und psychischen Summenscore des Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (Grad 3-4)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 A weitere Endpunkte herangezogen und den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) lediglich ergänzend dargestellt hat (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)	Virologisches Ansprechen (Snapshot) ^b	CD4-Zellzahl ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (Grad 3-4) ^c	Weitere spezifische UE ^d
292-0109	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
311-1089	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden
b: Das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.
c: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.
d: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“, „Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ und Knochenfrakturen (Studie 292-0109: HLGT und SMQ, Studie 311-1089: SMQ)
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; HLGT: High Level Group Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3)

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie	Studien-ebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)	Virologisches Ansprechen (Snapshot)	CD4-Zellzahl	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (Grad 3-4)	Knochenfrakturen ^b	Weitere spezifische UE ^c
292-0109 (STB-Stratum)	N	N	H ^d	H ^e	N	H ^{f,g}	H ^{h,i}	N	H ^h	N	N	H ^h
311-1089	N	N	N	N	N	H ^g	H ⁱ	N	N	N	N	N

a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden
b: betrachtet wird das Ereignis Knochenfrakturen operationalisiert als HLGt und SMQ (Studie 292-0109), oder SMQ (Studie 311-1089), jeweils kodiert nach MedDRA
c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“, „Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“
d: Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob die Einstufung eines UE als AIDS-definierendes Ereignis verblindet oder unverblindet erfolgte.
e: In der Gesamtpopulation differenzielle Anteile an Patienten mit Therapieabbruch (aus anderen Gründen als Tod oder UE) mit zuletzt gemessenen < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei fehlender Verblindung; keine Angaben zum STB-Stratum (siehe Abschnitt 2.8.2.2).
f: patientenberichteter Endpunkt bei offener Studie
g: Anteil an fehlenden Werten zu Studienende > 10 %
h: wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
i: keine Angaben zur Anzahl der Ersetzungen für fehlende Werte und keine Angaben zur dafür verwendeten Methodik

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; H: hoch; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); HLGt: High Level Group Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; RNA: Ribonukleinsäure; SOC: Systemorganklasse; STB: Stribild (Fixkombination aus Elvitegravir/Cobicistat/FTC/TDF); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Studie 292-0109 weicht dies von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt gemeinsam mit den Nebenwirkungen betrachtet und das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch einstuft.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse, den der pU lediglich ergänzend unter der Endpunktkategorie Nebenwirkungen betrachtet, wird das Verzerrungspotenzial für die Studie 311-1089 als niedrig eingestuft. Für die Studie 292-0109 wird es als hoch eingestuft, da aus den zugehörigen Studienunterlagen nicht hervorgeht, ob die Einstufung eines UE als AIDS-definierendes Ereignis verblindet oder unverblindet erfolgte.

Für den Endpunkt virologisches Ansprechen (Snapshot) wird das Verzerrungspotenzial für die Studie 311-1089 als niedrig eingestuft. Für die Studie 292-0109 wird es – abweichend von der Einschätzung des pU – als hoch eingestuft. Grund hierfür sind differenzielle Anteile an Patienten mit Therapieabbruch (aus anderen Gründen als Tod oder UE) mit zuletzt gemessenen < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml in der Gesamtpopulation, die das statistisch signifikante Ergebnis in der Gesamtpopulation der Studie maßgeblich verzerren (siehe Abschnitt 2.8.2.2). Für das relevante STB-Stratum der Studie 292-0109 liegen die entsprechenden Angaben nicht vor. Aufgrund der Situation in der Gesamtpopulation der Studie ist es jedoch nicht auszuschließen, dass auch die Ergebnisse für das STB-Stratum verzerrt sein können.

Die CD4-Zellzahl wird entsprechend der Einschätzung des pU für beide Studien als potenziell niedrig verzerrt eingestuft.

Der patientenberichtete Endpunkt EQ-5D VAS wird für die Studie 292-0109 als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da – entsprechend der Einschätzung des pU – es sich um einen patientenberichteten Endpunkt bei offener Studie handelt. Abweichend von der Einschätzung des pU ist zusätzlich für das STB-Stratum der Studie 292-0109 sowie für die Studie 311-1089 ein hohes Verzerrungspotenzial durch einen Anteil an fehlenden Werten zu Studienende von > 10 % begründet.

Der Endpunkt SF-36 wird für die Studie 292-0109 als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da – entsprechend der Einschätzung des pU – eine fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vorliegt. Abweichend von der Einschätzung des pU ist zusätzlich für das STB-Stratum der Studie 292-0109 sowie für die Studie 311-1089 ein hohes Verzerrungspotenzial darin begründet, dass keine Angaben zur Anzahl der Ersetzungen für fehlende Werte und keine Angaben zur verwendeten Methodik vorliegen.

Die UE-Endpunkte SUE, schwere UE (Grad 3-4) und Knochenfrakturen werden für beide Studien als potenziell niedrig verzerrt eingestuft: Auch für die Studie 292-0109 wird trotz des offenen Studiendesigns nicht davon ausgegangen, dass die Erhebungen der SUE, schweren UE (Grad 3-4) sowie Knochenfrakturen durch subjektive Erwartungshaltungen beeinflusst werden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Studie 292-0109 aufgrund des offenen Studiendesigns bei diesen Endpunkten von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgeht.

Für die Endpunkte weitere spezifische UE sowie Abbruch wegen UE wird – entsprechend der Einschätzung des pU – das Verzerrungspotenzial für die Studie 311-1089 als niedrig und für

die Studie 292-0109 wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft.

2.5.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 3)

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen Therapie mit FTC/TDF bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation mit einer HIV-1-Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotome Daten], Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TDF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner ^a) RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
292-0109	306	2 (0,7)	153	0 (0)	2,51 [0,12; 51,92]; 0,552
311-1089	333	1 (0,3)	330	0 (0)	2,97 [0,12; 72,72]; 0,504
Gesamt ^b					2,72 [0,30; 24,52]; 0,373
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
292-0109	306	5 ^c (1,6 ^c) ^d	153	4 (2,6 ^c) ^d	0,63 [0,17; 2,29] ^c ; 0,512 ^e
311-1089	333	6 (1,8 ^c) ^d	330	3 (0,9)	1,98 [0,50; 7,86] ^c ; 0,530 ^e
Gesamt ^f					1,09 [0,35; 3,37]; 0,885
Ergänzend: Surrogatendpunkt Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)					
Snapshot ^g					
292-0109	306	301 (98,4)	153	149 (97,4)	1,01 [0,98; 1,04]; 0,509
311-1089	333	314 (94,3)	330	307 (93,0)	1,01 [0,97; 1,05]; 0,504
Gesamt ^b					1,01 [0,99; 1,04]; 0,353
<i>Missing = Failure^h</i>					
292-0109	306	k. A.	153	k. A.	k. A.
311-1089	333	319 (95,8)	330	314 (95,2)	1,01 [0,97; 1,04] ^c ; 0,753 ^e
Gesamt ^b					k. A.
<i>Missing = Excluded^h</i>					
292-0109	306	k. A.	153	k. A.	k. A.
311-1089	319	319 (100)	319	314 (98,4)	1,02 [1,00; 1,03] ^c ; 0,026 ^e
Gesamt ^b					k. A.
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
292-0109	306	263 (85,9)	153	129 (84,3)	–
311-1089	333	281 (84,4)	330	262 (79,4)	–
SUE					
292-0109	306	18 (5,9)	153	10 (6,5)	0,90 [0,43; 1,90]; 0,783
311-1089	333	18 (5,4)	330	14 (4,2)	1,27 [0,64; 2,52]; 0,486
Gesamt ^b					1,09 [0,66; 1,80]; 0,742

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotome Daten], Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TDF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner ^a) RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
schwere UE (Grad 3-4) ⁱ					
292-0109	306	25 (8,2)	153	16 (10,5)	0,78 [0,43; 1,42]; 0,418
311-1089	333	17 (5,1)	330	12 (3,6)	1,40 [0,68; 2,89]; 0,358
Gesamt ^b					1,01 [0,57; 1,79]; 0,975
Abbruch wegen UE ^j					
292-0109	306	0 (0)	153	2 (1,3)	– ^k ; 0,046 ^e
311-1089	333	7 (2,1)	330	3 (0,9)	2,31 [0,60; 8,87]; 0,248 ^e
Erkrankungen des Nervensystems					
292-0109	306	60 (19,6)	153	18 (11,8)	1,67 [1,02; 2,72]; 0,041
311-1089	333	58 (17,4)	330	40 (12,1)	1,44 [0,99; 2,09]; 0,057
Gesamt ^b					1,52 [1,13; 2,04]; 0,006
Psychiatrische Erkrankungen					
292-0109	306	46 (15,0)	153	33 (21,6)	0,70 [0,47; 1,04]; 0,079
311-1089	333	27 (8,1)	330	31 (9,4)	0,86 [0,53; 1,41]; 0,558
Gesamt ^b					0,76 [0,56; 1,04]; 0,084
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
292-0109	306	45 (14,7)	153	27 (17,6)	0,83 [0,54; 1,29]; 0,412
311-1089	333	46 (13,8)	330	47 (14,2)	0,97 [0,67; 1,41]; 0,874
Gesamt ^b					0,91 [0,68; 1,21]; 0,512
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
292-0109	306	101 (33,0)	153	41 (26,8)	1,23 [0,91; 1,67]; 0,183
311-1089	333	90 (27,0)	330	90 (27,3)	0,99 [0,77; 1,27]; 0,943
Gesamt ^b					1,08 [0,88; 1,34]; 0,451
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
292-0109	306	30 (9,8)	153	15 (9,8)	1,00 [0,56; 1,80]; > 0,999
311-1089	333	19 (5,7)	330	16 (4,8)	1,18 [0,62; 2,25]; 0,622
Gesamt ^b					1,08 [0,70; 1,66]; 0,740
Knochenfrakturen ^l					
292-0109	306	8 (2,6)	153	1 (0,7)	4,00 [0,50; 31,69]; 0,156 ^e
311-1089	333	1 (0,3)	330	2 (0,6)	0,50 [0,05; 5,44]; 0,602 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotome Daten], Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a) (Fortsetzung)

<p>a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden</p> <p>b: berechnet aus Meta-Analyse</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Angaben des pU abweichend (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.3): In Modul 4 A gibt der pU für das STB-Stratum der Studie 292-0109 für den FTC/TAF-Arm 3 Ereignisse und für den FTC/TDF-Arm 1 Ereignis an. Für die Studie 311-1089 gibt er für den FTC/TAF-Arm 5 Ereignisse und für den FTC/TDF-Arm (übereinstimmend mit der Angabe im Studienbericht) 3 Ereignisse an.</p> <p>e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11])</p> <p>f: eigene Berechnung aus Meta-Analyse</p> <p>g: 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 [12]</p> <p>h: Auswertungsfenster für die Analyse: Woche 48 ± 6 Wochen. Anhand anderer Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet [13] ist zu vermuten, dass bei den Algorithmen M = E und M = F im Gegensatz zum Snapshot-Algorithmus beim Vorliegen von mehreren Messungen innerhalb des Auswertungsfensters derjenige Wert relevant ist, der näher an der Woche 48 liegt. Eine genaue Beschreibung der Algorithmen fehlt in den Studienunterlagen.</p> <p>i: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“</p> <p>j: Es ist nicht auszuschließen, dass die Ereignisse im Vergleichsarm der Studie 292-0109 auf Patienten zurückzuführen sind, bei denen zu Studienbeginn eine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag (siehe nachfolgenden Text und Abschnitt 2.8.2.4.1). Daher sind die Ergebnisse in dieser Studie nicht interpretierbar. Somit erfolgte keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt.</p> <p>k: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>l: Da die Operationalisierungen zwischen der Studie 292-0109 (basierend auf HLGt und SMQ) und der Studie 311-1089 (basierend auf SMQ) abweichen, erfolgt keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt.</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); HLGt: High Level Group Term; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; M = E: Missing = Excluded; M = F: Missing = Failure; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity [stetige Daten], Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a			FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a			FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinations- partner ^a) MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Studien- ende MW ^c (SD)	
Morbidity							
Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/μl							
292-0109	306	727 (281,2)	26 (178,1)	153	717 (252,9)	34 (169,3)	-8,00 [-41,43; 25,43]; 0,639
311-1089	333	691 (272,6)	13 (173,1)	330	667 (272,3)	19 (152,3)	-6,00 [-30,81; 18,81]; 0,636
Gesamt ^d							-6,71[-26,64; 13,21]; 0,509
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e							
292-0109	276	86,7 (12,81)	0,4 (12,19) ^f	135	86,7 (12,29)	1,1 (14,46) ^f	-0,70 [-3,53; 2,13] ^f ; 0,628
311-1089	297	85,1 (12,30)	-1,5 (13,77) ^f	296	85,9 (13,48)	0,4 (11,62) ^f	-1,90 [-3,95; 0,15] ^f ; 0,069
Gesamt ^d							-1,49 [-3,15; 0,17] ^f ; 0,079
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36							
körperlicher Summenscore ^e							
292-0109	288	55,0 (6,20)	-0,2 (6,07) ^f	144	54,9 (6,64)	0,4 (7,41) ^f	-0,60 [-2,00; 0,80] ^f ; 0,401
311-1089	315	52,2 (8,52)	-0,8 (7,11) ^f	311	52,6 (8,13)	0,0 (5,84) ^f	-0,80 [-1,82; 0,22] ^f ; 0,124
Gesamt ^d							-0,73 [-1,55; 0,09]; 0,082
psychischer Summenscore ^e							
292-0109	288	51,3 (9,06)	0,1 (8,69) ^f	144	51,8 (9,40)	-2,4 (8,94) ^f	2,50 [0,73; 4,27] ^f ; 0,006 Hedges' g: 0,28 [0,08; 0,49]
311-1089	315	50,7 (9,50)	-1,9 (9,58) ^f	311	51,2 (9,77)	-2,1 (9,57) ^f	0,20 [-1,30; 1,70] ^f ; 0,794
Gesamt ^d							Heterogenität: I ² = 73,5 %; p = 0,052

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity [stetige Daten], Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a) (Fortsetzung)

<p>a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population d: berechnet aus Meta-Analyse e: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand beziehungsweise eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität f: ohne Ersetzung fehlender Werte CD4: Cluster of Differentiation 4; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Bei metaanalytischer Zusammenfassung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulationen (Studie 292-0109: STB-Stratum, Studie 311-1089: Gesamtpopulation) konnten maximal Belege, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidity

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (für Forest Plot siehe Anhang A).

Auch für das virologische Ansprechen (Snapshot) zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis zum virologischen Ansprechen durch den verwendeten Algorithmus für die Auswertung beeinflusst wird (siehe Abschnitt 2.8.2.2). Um die

Robustheit des Ergebnisses aus dem Snapshot-Algorithmus zu überprüfen, ist daher eine zusätzliche Betrachtung weiterer Analysen sinnvoll. Analysen mit Verwendung anderer Algorithmen (Missing = Failure und Missing = Excluded) liegen ausschließlich für die Studie 311-1089 vor. Die Ergebnisse dieser Analysen (statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von FTC/TAF einzig für Missing = Excluded) stellen die Ergebnisse der primären Analyse nicht infrage. Eine entsprechende Beurteilung ist für das STB-Stratum der Studie 292-0109 (und somit gegebenenfalls die Meta-Analyse) nicht möglich, da der pU für das STB-Stratum keine Sensitivitätsanalysen vorlegt.

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

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Das Vorgehen des pU weicht insofern ab, als er die Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl separat voneinander betrachtet. Für beide Endpunkte sieht der pU ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse stellt der pU lediglich ergänzend dar, da der Endpunkt aus seiner Sicht kein aussagekräftiger Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit und der Behandlung ist (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Darüber hinaus diskutiert der pU die Ergebnisse für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse auf Basis einer abweichenden Operationalisierung.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die EQ-5D VAS, zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36 zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den körperlichen Summenscore des SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

SF-36 – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36 liegt eine Heterogenität zwischen beiden Studien ohne gleichgerichtete Effekte vor ($p < 0,2$). Eine Zusammenfassung beider Studien ist daher für den psychischen Summenscore des SF-36 nicht sinnvoll.

In der Studie 311-1089 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 292-0109 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet [14]. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Insgesamt ergibt sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als er bei aus seiner Sicht statistisch signifikanter und unerklärter Heterogenität den psychischen Summenscore des SF-36 nicht auf Einzelstudienebene diskutiert. Der pU leitet in der Gesamtschau jedoch ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UE (Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

Die Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE erfolgt separat für die Studien 292-0109 und 311-1089. Dies ist darin begründet, dass das Ergebnis für das STB-

Stratum der Studie 292-0109 möglicherweise durch den Einschluss von Patienten mit einer Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen maßgeblich beeinflusst wird. Dies führt dazu, dass das Ergebnis dieser Studie für den Endpunkt Abbruch wegen UE insgesamt als nicht sicher interpretierbar eingeschätzt wird.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich im STB-Stratum der Studie 292-0109 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF. Es ist jedoch 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 (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1). Betrachtet man die Raten der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie 292-0109, die einen Therapieabbruch (jedweder Ursache) durchgeführt haben, so haben bereits nach 4 Wochen Behandlung tendenziell weniger Patienten im Interventionsarm als im Vergleichsarm die Therapie abgebrochen (0,1 % vs. 1,0 %, Differenz von 0,9 Prozentpunkten). Im Vergleich dazu liegt zu Woche 48 der Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation mit 1,6 Prozentpunkten nur geringfügig höher. Für diesen Endpunkt ist die statistische Signifikanz (relatives Risiko [RR] [95 %-Konfidenzintervall]: 0,37 [0,16; 0,88]; $p = 0,019$) in der Gesamtpopulation möglicherweise auf die Therapieabbrüche (jedweder Ursache) innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung zurück zu führen. Diese frühzeitigen Abbrüche können durch Nebenwirkungen der bisherigen Therapie und die Kenntnis der Patienten über die Fortführung dieser Therapie bedingt sein. Für das STB-Stratum liegen keine entsprechenden Daten zum Verlauf der Therapieabbrüche vor. Zu Woche 48 haben jedoch ebenfalls weniger Patienten im Interventionsarm als im Vergleichsarm die Behandlung abgebrochen (2,3 % versus 3,9 %; siehe Tabelle 8). Dieser Unterschied kann – wie in der Gesamtpopulation – maßgeblich durch frühzeitige Abbrüche infolge von Nebenwirkungen der bisherigen Therapie und die Kenntnis der Patienten über die Fortführung dieser Therapie bedingt sein. Dies könnte auch das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten der Intervention für den Endpunkt Abbruch wegen UE erklären. Das Ergebnis für diesen Endpunkt wird für das STB-Stratum der Studie 292-0109 somit insgesamt als nicht sicher interpretierbar eingeschätzt.

In der Studie 311-1089 zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ist auch für diese Studie unklar, ob Abbrüche wegen UE auf Nebenwirkungen der fortgeführten Therapie zurückzuführen sind. In den Ergebnissen zeigen sich jedoch keine expliziten Hinweise darauf. So besteht – im Gegensatz zu der Studie 292-0109 – in den ersten Wochen nach Therapiebeginn zwischen beiden Studienarmen kein wesentlicher Unterschied in der Rate des Therapieabbruchs (jedweder Ursache). Für die Studie 311-1089 wird daher nicht davon ausgegangen, dass das Ergebnis für den Endpunkt Abbruch wegen UE durch den möglichen Einschluss von Patienten mit einer Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen bedeutsam beeinflusst sein könnte. Das Ergebnis der Studie 311-1089 wird daher im Gegensatz zu dem der Studie 292-0109 als interpretierbar angesehen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse betrachtet der pU die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE ebenfalls auf Einzelstudienenebene. Die Unsicherheit der Studie 292-0109 diskutiert der pU jedoch nicht. Insgesamt leitet der pU aber ebenfalls keinen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF ab.

Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von FTC/TAF.

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Für Patienten mit einem PI/b-Regime als 3. Kombinationspartner ergibt sich für Erkrankungen des Nervensystems ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als er für diese Patientengruppe einen Hinweis auf einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie ableitet. Für Patienten mit anderen Regimen als 3. Kombinationspartner ergibt sich für Erkrankungen des Nervensystems ein Beleg für einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Psychiatrische Erkrankungen

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (operationalisiert als SOC) nicht separat betrachtet. Stattdessen führt der pU Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) als eine Komponente des Endpunkts Nierenerkrankungen zusammen mit Surrogatparametern auf (siehe auch Abschnitt 2.8.2.9.4). Der pU leitet für Nierenerkrankungen anhand von Subgruppenanalysen zu den Surrogatparametern Hinweise auf beziehungsweise Belege für einen geringeren Schaden von FTC/TAF ab.

Knochenfrakturen

Die Ergebnisse zum Endpunkt Knochenfrakturen werden aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen (Studie 292-0109: High Level Group Term [HLGT] und standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ], Studie 311-1089: SMQ) nicht metaanalytisch zusammengefasst. Die Betrachtung der dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse in der Gesamtpopulation der Studie 292-0109 zeigt, dass das Ergebnis im Wesentlichen auf den Ereignissen innerhalb der HLGT-Auswertung beruht (Auswertung auf Basis von SMQ: 10 Patienten mit Ereignis; Auswertung auf Basis von SMQ und HLGT: 28 Patienten mit Ereignis). Es ist unklar, wie sich die Ergebnisse der Studie 311-1089 unter Hinzunahme der HLGT-Auswertung ändern würden.

Auf Einzelstudienbene zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Knochenfrakturen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den Endpunkt Knochenfrakturen nicht separat betrachtet. Stattdessen führt der pU Knochenfrakturen als eine Komponente des Endpunkts

Knochenerkrankungen zusammen mit Surrogatparametern auf (siehe auch Abschnitt 2.8.2.9.4), für den er insgesamt einen Beleg für einen geringeren Schaden ableitet.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3)

Um mögliche Unterschiede zwischen Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende Subgruppenmerkmale untersucht:

- Alter (< 50 / ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch)
- Kombinationspartner (PI/b-Regime / andere Regime)

Der pU legt für die meisten der eingeschlossenen Endpunkte Subgruppenanalysen vor. Auf Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtmortalität verzichtet der pU, da er die Betrachtung von Subgruppen aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in den eingeschlossenen Studien nicht für sinnvoll hält. Ebenfalls führt der pU keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse durch, da er diesen Endpunkt lediglich ergänzend in seiner Bewertung betrachtet.

In der vorliegenden Bewertung werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal gibt und zudem statistisch signifikante Ergebnisse und relevante Effekte in mindestens einer Subgruppe vorliegen.

Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenanalysen zum direkten Vergleich von FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen Therapie bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation mit einer HIV-1-Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	FTC/TAF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TDF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner ^a)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems						
Kombinationspartner						
292-0109						
PI/b-Regime			keine Patienten in dieser Subgruppe			
andere Regime	306	60 (19,6)	153	18 (11,8)	1,67 [1,02; 2,72]	0,041
311-1089						
PI/b-Regime	155	27 (17,4)	151	25 (16,6)	1,05 [0,64; 1,73]	0,841
andere Regime	178	31 (17,4)	179	15 (8,4)	2,08 [1,16; 3,71]	0,014
Gesamt					Interaktion:	0,082
PI/b-Regime					1,05 [0,64; 1,73]	0,841
andere Regime					1,83 [1,26; 2,66]	0,002 ^b
a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden						
b: eigene Berechnung aus Meta-Analyse						
FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PI/b: geboosterter Protease-Inhibitor (Boosterung mit Ritonavir oder Cobicistat); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus						

Nebenwirkungen

Erkrankungen des Nervensystems

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner. Da lediglich ein Hinweis auf eine Interaktion vorliegt, wird bei der Interpretation der Ergebnisse das Ergebnis des gesamten Studienpools berücksichtigt.

Für Patienten mit PI/b-Regime als 3. Kombinationspartner zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Durch den Hinweis auf Interaktion bei gleicher Effektrichtung wie im Gesamtstudienpool, für den ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt (siehe Tabelle 15), wird allerdings nicht davon ausgegangen, dass in der Subgruppe kein Effekt vorliegt. Die Ergebnissicherheit in der Subgruppe wird im Vergleich zur Gesamtpopulation jedoch herabgestuft. Da das Ergebnis zu der Subgruppe PI/b-

Regime lediglich aus einer Studie (311-1089) mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial resultiert, ergibt sich für Patienten mit PI/b-Regime als 3. Kombinationspartner ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als er für diese Patientengruppe einen Hinweis auf einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie ableitet.

Für Patienten mit anderen Regimen als 3. Kombinationspartner zeigt sich (wie im Gesamtstudienpool) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von FTC/TAF. Daraus ergibt sich für Patienten mit anderen Regimen ein Beleg für einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen ist zu beachten, dass sich zwischen beiden Subgruppen nicht nur die Substanzklasse des 3. Kombinationspartners unterscheidet: In der Subgruppe „andere Regime“ wurde TAF in einer höheren Dosierung (25 mg) als in der Subgruppe „PI/b-Regime“ (10 mg) eingesetzt (siehe Tabelle 7; beide Dosierungen entsprechen den Vorgaben der Fachinformation). Somit ist nicht auszuschließen, dass die Effektmodifikation (auch) durch den Dosierungsunterschied zwischen den Subgruppen bedingt sein kann.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3)

Die in Abschnitt 2.5.2 präsentierte Datenlage ergibt für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems für Patienten mit PI/b-Regime einen Anhaltspunkt und für Patienten mit anderen Regimen als 3. Kombinationspartner einen Beleg für einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Der Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems wird der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, weil aus den Studienberichten hervor geht, dass der überwiegende Anteil der Ereignisse als UE, jedoch nicht als SUE klassifiziert wurde. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Schadens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: FTC/TAF +
3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF +
3. Kombinationspartner^a)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner ^a) Ereignisanteil beziehungsweise MW Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,3 bis 0,7 % vs. 0,0 % ^d RR: 2,72 [0,30; 24,52]; p = 0,373	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) ergänzend dargestellt: Virologisches Ansprechen (Snapshot) CD4-Zellzahl	1,6 bis 1,8 % vs. 0,9 bis 2,6 % ^d RR: 1,09 [0,35; 3,37]; p = 0,885 94,3 bis 98,4 % vs. 93,0 bis 97,4 % ^d RR: 1,02 [0,99; 1,05]; p = 0,194 MW (Zellen/ μ l): 13 bis 26 vs. 19 bis 34 ^d MD: -6,71 [-26,64; 13,21]; p = 0,509	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: -1,5 bis 0,4 vs. 0,4 bis 1,1 ^d MD: -1,49 [-3,15; 0,17]; p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 körperlicher Summenscore psychischer Summenscore	MW: -0,8 bis -0,2 vs. 0,0 bis 0,4 ^d MD: -0,73 [-1,55; 0,09]; p = 0,082 heterogene Ergebnisse ^e In keiner Studie lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter ^f Effekt vor.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	5,4 bis 5,9 % vs. 4,2 bis 6,5 % ^d RR: 1,09 [0,66; 1,80]; p = 0,742	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (Grad 3-4)	5,1 bis 8,2 % vs. 3,6 bis 10,5 % ^d RR: 1,01 [0,57; 1,79]; p = 0,975	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE ^g	2,1 % vs. 0,9 % RR: 2,31 [0,60; 8,87]; p = 0,248	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: FTC/TAF +
 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF +
 3. Kombinationspartner^a) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner^a) Ereignisanteil beziehungsweise MW Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Erkrankungen des Nervensystems	17,4 bis 19,6 % vs. 11,8 bis 12,1 % ^d RR: 1,52 [1,13; 2,04] RR ^h : 0,66 [0,49; 0,88]; p = 0,006	
Kombinationspartner		
PI/b-Regime ⁱ	17,4 % vs. 16,6 % RR: 1,05 [0,64; 1,73]; p = 0,841 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^j	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden; Ausmaß ^k : gering
andere Regime	17,4 bis 19,6 % vs. 8,4 bis 11,8 % ^d RR: 1,83 [1,26; 2,66] RR ^h : 0,55 [0,38; 0,796]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Beleg ^j	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 höherer Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Psychiatrische Erkrankungen	8,1 bis 15,0 % vs. 9,4 bis 21,6 % ^d RR: 0,76 [0,56; 1,04]; p = 0,084	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13,8 bis 14,7 % vs. 14,2 bis 17,6 % ^d RR: 0,91 [0,68; 1,21]; p = 0,512	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27,0 bis 33,0 % vs. 26,8 bis 27,3 % ^d RR: 1,08 [0,88; 1,34]; p = 0,451	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5,7 bis 9,8 % vs. 4,8 bis 9,8 % ^d RR: 1,08 [0,70; 1,66]; p = 0,740	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Knochenfrakturen ^l	STB-Stratum der Studie 292-0109: 2,6 % vs. 0,7 % RR: 4,00 [0,50; 31,69]; p = 0,156 Studie 311-1089: 0,3 % vs. 0,6 % RR: 0,50 [0,05; 5,44]; p = 0,602	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: FTC/TAF +
 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF +
 3. Kombinationspartner^a) (Fortsetzung)

<p>a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: minimale und maximale Ereignisanteile beziehungsweise mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien e: aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich f: Zusatznutzen angenommen bei oberen beziehungsweise unteren KI-Grenzen < -0,2 oder > 0,2 für Hedges' g g: Es wird nur das Ergebnis der Studie 311-1089 dargestellt, da das Ergebnis der Studie 292-0109 nicht interpretierbar ist. h: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens i: Es liegen für diese Subgruppe nur Ergebnisse der Studie 311-1089 vor, da im STB-Stratum der Studie 292-0109 kein Patient mit einem PI/b-Regime behandelt wurde. j: Ableitung der Wahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung des Ergebnisses für den gesamten Studienpool k: Ausmaß maximal so hoch wie im Gesamtstudienpool l: Aufgrund von zwischen den Studien unterschiedlichen Operationalisierungen erfolgt keine Meta-Analyse, sodass die Ergebnisse für jede Studie einzeln dargestellt werden. AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert (Änderung zu Studienende); PI/b: geboosterter Protease-Inhibitor (Boosterung mit Ritonavir oder Cobicistat); RR: relatives Risiko; SF-36: Health Survey Short Form 36; STB: Stribild (Fixkombination aus Elvitegravir/Cobicistat/FTC/TDF); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von FTC/TAF +
 3. Kombinationspartner^a im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF +
 3. Kombinationspartner^a)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Nervensystems: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kombinationspartner (PI/b-Regime): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Kombinationspartner (andere Regime): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden FTC: Emtricitabin; TAF: Tenofoviralfenamid; PI/b: geboosterter Protease-Inhibitor (geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat); TDF: Tenofoviridisoproxil	

In der Gesamtschau verbleiben für vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation negative Effekte. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems liegt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden (Ausmaß: gering) bei Patienten, die FTC/TAF in Kombination mit einem PI/b-Regime erhalten, und ein Beleg für einen höheren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) bei Patienten, die FTC/TAF mit anderen Regimen erhalten, vor.

Zusammenfassend gibt es für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von FTC/TAF in Kombination mit einem PI/b-Regime (Ausmaß: gering) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation gibt es einen Beleg für einen höheren Schaden von FTC/TAF in Kombination mit anderen Regimen (Ausmaß: beträchtlich) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientenpopulation kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie; ein Zusatznutzen ist für diese Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für alle vorbehandelten Erwachsenen ableitet und nicht zwischen Patienten mit und ohne Umstellungsindikation unterscheidet.

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

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

292-0109

Gilead Sciences. A phase 3, open-label study to evaluate switching from a TDF-containing combination regimen to a TAF-containing combination single tablet regimen (STR) in virologically-suppressed, HIV-1 positive subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.06.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20.

Gilead Sciences. A phase 3, open-label study to evaluate switching from a TDF-containing combination regimen to a TAF-containing combination single tablet regimen (STR) in virologically-suppressed, HIV-1 positive subjects: study GS-US-292-0109; final week 48 final (all subjects) clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. A phase 3, open-label study to evaluate switching from a TDF-containing combination regimen to a TAF-containing combination single tablet regimen (STR) in virologically-suppressed, HIV-1 positive subjects: study GS-US-292-0109; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead Sciences. Switching from a TDF-containing combination regimen to a TAF-containing fixed dose combination (FDC) in virologically-suppressed, HIV-1 positive participants: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.03.2016 [Zugriff: 07.06.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736>.

Gilead Sciences. Switching from a TDF-containing combination regimen to a TAF-containing fixed dose combination (FDC) in virologically-suppressed, HIV-1 positive participants: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.03.2016 [Zugriff: 07.06.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01815736>.

311-1089

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind, switch study to evaluate F/TAF in HIV-1 positive subjects who are virologically suppressed on regimens containing FTC/TDF [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.06.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind, switch study to evaluate F/TAF in HIV-1 positive subjects who are virologically suppressed on regimens containing FTC/TDF: study GS-US-311-1089; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind, switch study to evaluate F/TAF in HIV-1 positive subjects who are virologically suppressed on regimens containing FTC/TDF: study GS-US-311-1089; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. Switch study to evaluate F/TAF in HIV-1 positive participants who are virologically suppressed on regimens containing FTC/TDF: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.02.2016 [Zugriff: 07.06.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02121795>.

2.6 Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 4)

Der pU hat die Fragestellung 4 im Dossier nicht bearbeitet. Daher hat er keine Informationsbeschaffung für die Fragestellung 4 durchgeführt und hierzu keine Daten vorgelegt. Aus diesem Grund entfallen Angaben zur Informationsbeschaffung und zum Studienpool für die Fragestellung 4.

Die eigene Vollständigkeitsprüfung auf Basis der Studienliste des pU zu FTC/TAF (Stand zum 21.03.2016) und der Suche in Studienregistern zu FTC/TAF (letzte Suche am 01.06.2016) identifizierte keine für die Fragestellung 4 relevanten Studien.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4)

Der pU hat für die Fragestellung 4 keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF bei vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren hat der pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von FTC/TAF ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patienten keinen Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 4)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da für die Fragestellung 4 keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Tabelle 18: FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene	NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.	Zusatznutzen nicht belegt	
2	therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt	
3	vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation)	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	PI/b-Regime	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden; Ausmaß: gering
	andere Regime		Beleg für einen höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich	
	vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)		Zusatznutzen nicht belegt	
4	vorbehandelte Jugendliche ^a		Zusatznutzen nicht belegt	

a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
 FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI/b: geboosterter Protease-Inhibitor (geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat);
 TAF: Tenofoviralfenamid

Für terapienaive Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Damit ist ein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Population nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Er zieht für seine Bewertung Studien heran, in denen der Vergleich von FTC/TAF gegenüber FTC/TDF jeweils – abweichend von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie – in Kombination mit EVG/COBI erfolgte.

Für vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, die mit FTC/TAF in Kombination mit einem PI/b-Regime behandelt werden, ergibt sich ein Anhaltspunkt für

einen höheren Schaden (Ausmaß: gering) von FTC/TAF. Für vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, die mit FTC/TAF in Kombination mit einem anderen Regime behandelt werden, ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) von FTC/TAF. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für vorbehandelte Erwachsene unter Einbeziehung von Ergebnissen zu Surrogatendpunkten, deren Validität er nicht belegt (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4), einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet. Er unterscheidet dabei in seiner Ableitung nicht zwischen Patienten mit und ohne Umstellungsindikation.

Für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Population nicht belegt.

Für therapienaive sowie vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) leitet der pU übereinstimmend mit den Ergebnissen der Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen ab.

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

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Tabelle 19 zeigt eine Übersicht über die Vergleichstherapien des G-BA und des pU.

Tabelle 19: Zweckmäßige Vergleichstherapie und Vergleichstherapie des pU zur Nutzenbewertung von FTC/TAF

Fragestellung / Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene	NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.	NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir oder Elvitegravir geboostert mit Cobicistat) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.
Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	– ^b
Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	Siehe zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA; operationalisiert entsprechend des Patientenkollektivs als: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiretroviral vorbehandelte Patienten, bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt: (Wechsel auf) eine individuelle antiretrovirale Therapie (gemäß der Definition des G-BA) ▪ Antiretroviral vorbehandelte Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt: Fortführung der bestehenden Therapie
Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ^a		– ^b
<p>a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg b: Der pU hat diese Fragestellung nicht bearbeitet. FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofovirafenamid</p>		

Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für therapienaive Erwachsene die NRTI-Sockeltherapie FTC/TDF oder Abacavir plus Lamivudin (ABC/3TC) in Kombination mit wirkstoffgleichen 3. Kombinationspartnern (EFV oder RPV oder DTG oder EVG/COBI),

die über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden sollen. Die Vergleichstherapie des pU weicht damit insofern von der des G-BA ab, als sie zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten möglichen 3. Kombinationspartnern (EFV oder RPV oder DTG) auch EVG/COBI aufführt.

Der pU begründet die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um den 3. Kombinationspartner EVG/COBI über verschiedene Argumentationslinien, die nachfolgend kommentiert werden.

Methodische Relevanz des 3. Kombinationspartners

Der pU behauptet, für einen aussagekräftigen Vergleich zwischen 2 NRTI-Sockeltherapien sei nur die Gleichheit des 3. Kombinationspartners in Prüf- und Vergleichsarm und nicht der 3. Kombinationspartner als solcher von methodischer Relevanz. Aus seiner Sicht würde jeder potenzielle Einfluss des 3. Kombinationspartners bei identischen 3. Kombinationspartnern in Prüf- und Vergleichsarm gleichermaßen auftreten und den Sockeltherapie-Vergleich weder beeinflussen noch beeinträchtigen. Der pU beruft sich in seiner Argumentation auch auf die Dossierbewertung zu RPV [15]: In ihr sei bestätigt worden, dass für den umgekehrten Fall – bei der Bewertung eines 3. Kombinationspartners – nur die Substanzgleichheit, nicht jedoch die spezifische NRTI-Sockeltherapieauswahl, in Prüf- und Vergleichsarm von methodischer Relevanz sei.

Der pU stellt die Argumentation aus der Bewertung von RPV unvollständig dar. Es ist richtig, dass auch zusätzliche Sockeltherapien in der Bewertung betrachtet wurden. Gleichzeitig wurde aber auch darauf hingewiesen, dass der Einfluss der Sockeltherapie untersucht werden muss. Dazu wurden Subgruppenanalysen zur Untersuchung einer Effektmodifikation durch die Sockeltherapie durchgeführt. Diese Analysen waren möglich, weil sowohl Studien zum Vergleich von RPV mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als auch Studien zum Vergleich von RPV mit der vom pU um eine zusätzliche Sockeltherapie erweiterten Vergleichstherapie vorlagen. Auf dieser Basis konnte der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien auf Behandlungseffekte eingeschätzt und angemessen berücksichtigt werden [15]. Die entsprechende Einschätzung ist in der vorliegenden Dossierbewertung nicht möglich, da keine Studien mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Zusammenfassend wird der Argumentation des pU, dass nur die Gleichheit des 3. Kombinationspartners in Prüf- und Vergleichsarm von methodischer Relevanz sei, nicht gefolgt: Eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom spezifischen 3. Kombinationspartner ist nicht auszuschließen.

Gleichwertigkeit zwischen Elvitegravir/Cobicistat und Efavirenz

Der pU behauptet, von einer Zweckmäßigkeit als 3. Kombinationspartner innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei für EVG/COBI auszugehen, da diese Wirkstoffkombination mindestens gleichwertig zu EFV sei. In diesem Zusammenhang

verweist der pU auf den G-BA, der „keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber EFV in Kombination mit 2 Nukleosid-/ Nukleotidanaloga (FTC/TDF oder ABC/3TC)“ festgestellt habe [16]. Das Fehlen von Nachweisen für einen Unterschied ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einem Nachweis für das Fehlen von Unterschieden. Somit ist eine Gleichwertigkeit von EVG/COBI gegenüber EFV aus dem Beschluss des G-BA nicht abzuleiten. Vielmehr zeigten sich bei einzelnen Endpunkten Nachteile von EVG/COBI gegenüber EFV, sodass keine Gleichwertigkeit dieser 3. Kombinationspartner besteht [16].

Auch die in anderen Abschnitten des Dossiers vom pU angeführten Quellen liefern keine Belege für die (mindestens) Gleichwertigkeit von EVG/COBI gegenüber EFV.

Zweckmäßigkeit von Elvitegravir/Cobicistat

Der pU argumentiert für die Zweckmäßigkeit von EVG/COBI auf Basis der vom G-BA festgelegten Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Unter anderem bezieht sich der pU auf das Kriterium, dass als Vergleichstherapie bevorzugt Arzneimittelwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden sollen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist (siehe [2], 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2).

Der pU stellt zutreffend dar, dass der G-BA in dem zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung abgeschlossenen Verfahren zu EVG/COBI/FTC/TDF keinen Zusatznutzen festgestellt hat [16]. Die Schlussfolgerung des pU, der patientenrelevante Nutzen sei in diesem Verfahren somit bereits festgestellt worden, ist nicht nachvollziehbar. Vielmehr ergibt sich im Zusammenhang mit weiteren vom pU angeführten Bewertungsverfahren, in denen für die vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartner RPV und DTG bereits ein Zusatznutzen festgestellt wurde [17-20], dass diese 3. Kombinationspartner anstelle von EVG/COBI in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt wurden.

Zusammenfassend ist die Argumentation des pU, mit der er die vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartner um EVG/COBI erweitert, nicht stichhaltig. Für die Nutzenbewertung für die Fragestellung 1 wird deshalb die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene

Der pU benennt eine individuelle ART als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Erwachsene und folgt somit formal der Festlegung des G-BA.

Der pU konkretisiert in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1.2.1), dass sich die Umsetzung und Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 3 nach dem Status der aktuellen Therapie im Hinblick auf das Vorliegen einer Umstellungsindikation richte. Folglich unterscheidet der pU innerhalb der Population der vorbehandelten Patienten zwischen Patienten mit Umstellungsindikation und Patienten ohne Umstellungsindikation:

- Für Patienten mit Umstellungsindikation (beispielsweise beim Vorliegen von Therapieversagen oder Nebenwirkungen) benennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie den Wechsel auf eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel.
- Für Patienten, bei denen eine Umstellung (beispielsweise aufgrund eines virologischen Versagens, Resistenzbildung oder von Nebenwirkungen) nicht zwingend geboten ist, hält er eine Fortführung der bestehenden Therapie für zweckmäßig, da für diese Patienten „die bestehende Therapie adäquat individualisiert“ ist.

Dem Vorgehen des pU, dass bei Patienten mit und ohne Umstellungsindikation zwischen unterschiedlichen Operationalisierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu unterscheiden ist, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Die Anwendung von FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten ist nicht explizit auf solche mit (oder ohne) Umstellungsindikation beschränkt [8]. Die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie und ihre Eignung für die eingeschlossene Population werden in den Studien überprüft.

Es ist dennoch fraglich, ob eine Umstellung einer ART ohne medizinische Notwendigkeit praxisrelevant und medizinisch sinnvoll ist. Ein Therapiewechsel in der Versorgungspraxis erfolgt in der Regel aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen, also dann, wenn eine Umstellungsindikation vorliegt (siehe beispielsweise [21,22]). Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass ein Therapiewechsel auch mit Nachteilen für Patienten verbunden sein kann. Beispielsweise kann es zu einem Verlust des virologischen Ansprechens kommen, oder Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen können zunehmen [23,24]. Der pU schreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) selbst, dass ein früher und häufiger Therapiewechsel die noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen immer weiter einschränke, weswegen der langfristige Verbleib auf einem antiretroviralen Regime wichtig ist. Untersuchungen weisen auch darauf hin, dass das Risiko eines virologischen Versagens mit zunehmender Dauer der virologischen Suppression (bei guter Adhärenz) abnimmt [25].

Fragestellung 2 und Fragestellung 4: Therapienaive und vorbehandelte Jugendliche

Der pU führt aus, weshalb er für die Populationen der therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie angefragt hat. Er begründet dies damit, dass die Leitlinienempfehlungen zwischen Jugendlichen und Erwachsenen nicht grundsätzlich voneinander abweichen und davon auszugehen sei, dass der Anteil der Jugendlichen unter 1 % der errechneten Zielpopulation läge. Als Folge bearbeitet der pU in seinem Dossier die Fragestellungen 2 und 4 nicht.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Population der therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen ist von der Fachinformation von FTC/TAF umfasst [8] und damit für die Nutzenbewertung relevant. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppen erfolgt dabei auf Basis der Kriterien der Verfahrensordnung

des G-BA [2]. Es kann nicht aus Leitlinienempfehlungen geschlussfolgert werden, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche und Erwachsene identisch sei. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hat jedoch keine Konsequenz für die Nutzenbewertung, da für keine der beiden Fragestellungen relevante Studien mit Jugendlichen identifiziert wurden (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.6.1).

2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

Die nachfolgende Kommentierung zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen durch den pU (Modul 4 A) erfolgt – sofern nicht anders angegeben – gemeinsam für alle 4 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg). Die Bewertung soll laut pU bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCT erfolgen. Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen in die Bewertung einzuschließen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt. Abweichungen beziehungsweise Ergänzungen hinsichtlich der Kriterien Patientenpopulation und Endpunkte werden nachfolgend dargestellt. Die Kommentierung zum Kriterium Vergleichstherapie ist Abschnitt 2.8.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Patientenpopulation

Der pU führt an mehreren Stellen in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2) aus, dass er für die Population der therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen keine Informationsbeschaffung zum zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt und daher bei der Festlegung der Kriterien für den Studieneinschluss nur die Population der erwachsenen Patienten berücksichtigt habe. Er begründet dies auch damit, dass keine nutzenbewertungsrelevanten Daten für die Population der therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen vorlägen. Zum anderen diskutiert er die Gründe, warum er für diese Populationen keine zweckmäßige Vergleichstherapie beantragt hat (siehe auch Abschnitt 2.8.1).

Der Argumentation des pU, die entsprechenden Fragestellungen nicht zu bearbeiten und keine Informationsbeschaffung durchzuführen, wird nicht gefolgt. Die Beurteilung, ob für eine Nutzenbewertung relevante Daten vorliegen, erfordert vorab die entsprechende Informationsbeschaffung. Ohne diese Informationsbeschaffung besteht die Gefahr, dass relevante Evidenz zu FTC/TAF nicht berücksichtigt wird. Die vom pU nicht durchgeführte

Informationsbeschaffung für die Fragestellungen 2 und 4 bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da auch im Rahmen einer eigenen Vollständigkeitsprüfung für keine der beiden Fragestellungen relevante Studien mit Jugendlichen identifiziert wurden (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.6.1).

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Wirksamkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Der pU benennt aus den jeweiligen Kategorien exemplarisch Endpunkte und Instrumente, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss patientenrelevanter Endpunkte ist Abschnitt 2.8.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.8.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Dem Vorgehen wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die in die Bewertung einfließenden Studien (RCT) gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Patienten in den Studien mittels der folgenden Patientencharakteristika zu beschreiben: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Rasse, Ausgangsviruslast, CD4-Zellzahl, HIV-Krankheitsstatus, eGFR (nach Cockcroft-Gault-Formel) sowie Angaben zu Therapie- und Studienabbruch.

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nur um das Patientencharakteristikum 3. Kombinationspartner in der Vorbehandlung (Fragestellung 3) ergänzt, während das Patientencharakteristikum Body-Mass-Index nicht dargestellt wird.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte benennt der pU Wirksamkeitsendpunkte (virologische und immunologische Wirksamkeit), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D, SF-36) und UE. Er beschreibt, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.8.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Der pU gibt an, als Effektschätzer für binäre Variablen das Odds Ratio (OR) beziehungsweise Peto Odds Ratio (POR), das RR sowie die Risikodifferenz zu berechnen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird zur Interpretation der Daten das RR verwendet [14]. Das POR bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des RR. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [26] wird das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) als Schätzer für das RR verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken liegt. Sind solche Studien mehrheitlich innerhalb einer Meta-Analyse vertreten, werden diese ebenfalls anhand der POR-Methode durchgeführt.

Meta-Analysen

Für die Bewertung wurden 2 relevante direkt vergleichende Studien (292-0109 und 311-1089) identifiziert. Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.3) des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird nicht gefolgt.

Der pU beschreibt, dass bei signifikanter Heterogenität der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn

- die Effekte der berücksichtigten Studien in die gleiche Richtung zeigen und
- statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens 2 der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien vorliegen und
- die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80 % am Gesamtschätzer haben.

Dieses Vorgehen ist nicht angemessen, da bei bedeutsamer Heterogenität erst versucht werden sollte, die Heterogenität mittels Sensitivitätsanalysen zu erklären. In Modul 4 A

(Abschnitt 4.2.5.4) beschreibt der pU zwar, dass bei Heterogenität in den Meta-Analysen das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene unter anderem in Form von Sensitivitätsanalysen bei der Interpretation berücksichtigt werden soll. Eine angemessene Untersuchung der Heterogenität unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials bleibt aber im Dossier aus.

Insbesondere bei der Meta-Analyse für UE-Endpunkte geht der pU von einer hohen Ergebnissicherheit aus, obwohl für einzelne UE-Endpunkte in der Studie 292-0109 ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse aus Meta-Analysen bei bedeutsamer Heterogenität unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials bewertet.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.4) einige mögliche Sensitivitätsanalysen, erwähnt allerdings weder explizit die im Dossier verwendeten noch die in den Studienberichten dargestellten Analysen. Im Folgenden werden ausschließlich die für die Dossierbewertung relevanten Sensitivitätsanalysen diskutiert.

Virologisches Ansprechen

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen des virologischen Ansprechens ausschließlich nach dem Snapshot-Algorithmus vor [12]. Für den Endpunkt virologisches Ansprechen werden – abweichend vom Vorgehen des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung 2 weitere Sensitivitätsanalysen herangezogen. Dies wird nachfolgend begründet.

Beim Snapshot-Algorithmus werden die Patienten in 3 Kategorien unterteilt: (1) Patienten mit virologischem Ansprechen (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) im Auswertungsfenster, (2) Patienten mit virologischem Versagen (≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) im Auswertungsfenster und (3) Patienten ohne virologische Daten im Auswertungsfenster. Die Patienten ohne virologische Daten im Auswertungsfenster (Gruppe 3) werden zusätzlich wie folgt klassifiziert:

- Abbruch der Studienmedikation wegen UE oder Tod
- Abbruch der Studienmedikation aus anderen Gründen als UE oder Tod (beispielsweise bei Rücknahme der Einverständniserklärung) und letzter verfügbarer Wert der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml
- fehlende Daten während des Erhebungszeitfensters unter Studienmedikation.

Liegen innerhalb des Auswertungszeitfensters Ergebnisse zur Viruslast von mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant.

Die Auswertung des virologischen Ansprechens nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um zu beurteilen, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat.

Grundsätzlich kann das Ergebnis zum Endpunkt virologisches Ansprechen jedoch von der Auswahl des Algorithmus zur Beurteilung des virologischen Ansprechens abhängig sein. Um die Robustheit des Ergebnisses aus dem Snapshot-Algorithmus zu überprüfen, ist daher eine zusätzliche Betrachtung weiterer Analysen sinnvoll. Die European Medicines Agency (EMA) empfiehlt zusätzlich eine Time to Loss of Virologic Response (TLOVR)-Analyse zum virologischen Ansprechen zur Bestätigung der Ergebnisse des Snapshot-Algorithmus [27].

Für den zu bewertenden Vergleich, für den relevante Daten zur Verfügung standen (Fragestellung 3, vorbehandelte Erwachsene), liegen keine Daten zum virologischen Ansprechen nach TLOVR vor. In den Studienunterlagen der Studie 311-1089 sind jedoch Ergebnisse der Analysen Missing = Failure und Missing = Excluded verfügbar. Eine genauere Beschreibung dieser Analysen fehlt in den Studienunterlagen. Anhand anderer Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet [13] ist jedoch zu vermuten, dass bei den Algorithmen Missing = Excluded und Missing = Failure im Gegensatz zum Snapshot-Algorithmus derjenige Wert im Auswertungszeitfenster relevant ist, der näher an der Woche 48 ist. Patienten mit fehlenden Werten werden nicht als Patienten mit virologischem Ansprechen gewertet (Missing = Failure) oder aus der Auswertung ausgeschlossen (Missing = Excluded). Die Analysen Missing = Failure und Missing = Excluded werden als Sensitivitätsanalysen für die Studie 311-1089 dargestellt. Für die Studie 292-0109 sind die Angaben zu Missing = Failure und Missing = Excluded lediglich für die Gesamtpopulation der Studie, nicht jedoch für das relevante STB-Stratum verfügbar.

Alle 3 Auswertungen (Snapshot, Missing = Failure und Missing = Excluded) können jedoch verzerrt sein, wenn sich die Anteile an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster, die die Therapie abgebrochen haben und für die zuletzt ein Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gemessen wurde, zwischen den Studienarmen unterscheiden. Diese Patienten werden in den Auswertungen nicht als Patienten mit virologischem Ansprechen gewertet (Snapshot, Missing = Failure) oder aus den Analysen ausgeschlossen (Missing = Excluded). Um einen möglichen Einfluss dieser Patienten auf die Ergebnisse der Auswertung einzuschätzen, ist es notwendig, ausführliche Informationen [12] zu Patienten mit virologischem Ansprechen, virologischem Versagen und fehlenden virologischen Daten im Zeitfenster zu haben.

In der Gesamtpopulation der Studie 292-0109 unterscheidet sich der Anteil an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster deutlich zwischen den Behandlungsarmen. Der Unterschied ist insbesondere auf diejenigen Patienten zurückzuführen, die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben und deren letzter verfügbarer Wert der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml betrug. Diese Patienten werden für den Endpunkt virologisches Ansprechen nicht als Ansprecher gewertet. Der Anteil dieser Patienten beträgt in der Gesamtpopulation im Interventionsarm 0,7 % und im Vergleichsarm 4,2 %, sodass ein Unterschied von 3,5 Prozentpunkten resultiert (siehe Tabelle 24 in Anhang B). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt virologisches Ansprechen beträgt 4,1 Prozentpunkte. Es kann folglich nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse

für das virologische Ansprechen in der Gesamtpopulation der Studie durch differenzielle Anteile der oben genannten Patienten verzerrt sind.

Für das relevante STB-Stratum der Studie 292-0109 liegen die entsprechenden Angaben nicht vor. Aufgrund der oben beschriebenen Situation in der Gesamtpopulation der Studie und fehlenden Informationen für das STB-Stratum ist es jedoch nicht auszuschließen, dass auch die Ergebnisse für das STB-Stratum verzerrt sein können.

Für die Studie 311-1089 unterscheiden sich die Anteile an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster nicht wesentlich voneinander (siehe Tabelle 20). Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass das jeweilige Ergebnis der Analysen Snapshot, Missing = Failure und Missing = Excluded durch diese Patienten verzerrt sein kann.

Tabelle 20: Ergebnisse (FDA-Snapshot-Algorithmus und HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie Kategorie	FTC/TAF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TDF + 3. Kombinations- partner ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Studie 311-1089 (Woche 48^b)				
Virologisches Ansprechen				
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	333	314 (94,3)	330	307 (93,0)
Virologisches Versagen				
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	333	1 (0,3)	330	5 (1,5)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund fehlender Wirkung	333	0 (0)	330	0 (0)
Abbruch der Studienmedikation aus anderen Gründen ^c und letzter verfügbarer Wert der HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	333	1 (0,3)	330	0 (0)
zusätzlich neue antiretrovirale Therapie	333	0 (0)	330	0 (0)
Keine virologischen Daten				
Abbruch der Studienmedikation wegen UE / Tod	333	18 (5,4)	330	7 (2,1)
Abbruch der Studienmedikation aus anderen Gründen ^c und letzter verfügbarer Wert der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	333	10 (3,0)	330	15 (4,5)
fehlende Daten während des Zeitfensters unter Studienmedikation	333	1 (0,3)	330	0 (0)
a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden				
b: Zeitfenster für Woche 48 war zwischen Tag 294 und 377 (inklusive).				
c: Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben wegen: Ermessen des Prüfarztes, Rücknahme der Einverständniserklärung, keine Daten in der Nachbeobachtungsphase (Lost to Follow-up), Nichteinhalten der Studienmedikation, Protokollverletzungen, Schwangerschaft und Studienabbruch durch den Sponsor				
FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

CD4-Zellzahl/ μ l

Für den Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl präsentiert der pU im Ergebnisteil des Moduls 4 A als primäre Auswertung eine Auswertung, bei der fehlende Werte durch den zuletzt beobachteten Wert ersetzt wurden (Last Observation carried forward [LOCF]). Diese Analysen ergänzt der pU durch Auswertungen, bei denen ausschließlich vollständig beobachtete Patienten eingeschlossen wurden (Observed Cases). Für die Nutzenbewertung wird primär die LOCF-Auswertung betrachtet. Die Sensitivitätsanalyse stellt das Ergebnis der primär herangezogenen Analyse nicht infrage.

Effektmaß für dichotome Endpunkte

Für dichotome Endpunkte stellt der pU Ergebnisse für die Effektmaße RR und OR dar. Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die Analysen basierend auf dem RR berücksichtigt. In begründeten Fällen wird das POR verwendet.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.8.2.4.3.

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.5) Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, das heißt zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wird hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird im Wesentlichen gefolgt.

Der pU führt die Berechnungen allerdings anhand des OR durch und stellt die Ergebnisse für das RR nur dann dar, wenn der p-Wert für den Interaktionstest $\leq 0,2$ war. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Interaktionstests anhand des RR, falls notwendig, neu berechnet.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellungen 1 und 3 durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellungen 1 und 3 durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist für die Fragestellungen 1 und 3 geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Der pU hat keine Informationsbeschaffung für die Fragestellungen 2 und 4 durchgeführt.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Unter den weiteren Untersuchungen stellt der pU 2 einarmige Studien deskriptiv dar. Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.8.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

Für die Bewertung der Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) identifiziert der pU 4 direkt vergleichende RCT. 3 dieser RCT (GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) untersuchen einen Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Die 4. RCT (GS-US-299-0102) untersucht einen Vergleich von DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber DRV/COBI/FTC/TDF.

Für die Ableitung der Aussagen zum Zusatznutzen schließt der pU ausschließlich die Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF ein. Die Studie GS-US-299-0102 gegenüber DRV/COBI/FTC/TDF zieht der pU nicht zur Ableitung der Aussagen zum Zusatznutzen heran, da der in der Studie eingesetzte 3. Kombinationspartner DRV/COBI aus Sicht des pU (im Gegensatz zu EVG/COBI) formal nicht den Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspreche. Er stellt die Studie jedoch ergänzend im Dossier dar.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 wird nicht gefolgt. Dies liegt darin begründet, dass in diesen Studien als 3. Kombinationspartner EVG/COBI statt des vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartners (EFV oder RPV oder DTG) eingesetzt wurde (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.8.1). Ebenfalls entspricht der 3. Kombinationspartner DRV/COBI in der Studie GS-US-299-0102 nicht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf die Kommentierung dieser Studie wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet.

Da zur Fragestellung 1 keine Studien identifiziert wurden, in denen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde, liegen für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF vor.

Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche

Die Fragestellung 2 wurde vom pU nicht bearbeitet. Entsprechend legt er für diese Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Studie vor.

Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene

Für die Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene) identifiziert der pU 2 direkt vergleichende RCT (292-0109 und 311-1089).

In der Studie 292-0109 wird EVG/COBI/FTC/TAF mit dem Fortführen einer bisherigen ART bei Patienten ohne Umstellungsindikation verglichen. Der pU zieht für die Nutzenbewertung das STB-Stratum dieser Studie heran, in dem EVG/COBI/FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF verglichen wird. Die Patienten im Interventionsarm dieses Stratums haben nach der Randomisierung nur die NRTI-Sockeltherapie auf FTC/TAF, nicht jedoch den 3. Kombinationspartner umgestellt. Dem Vorgehen des pU, dieses Stratum heranzuziehen, wird gefolgt. Da das zu bewertende Arzneimittel nur die NRTI-Sockeltherapie (FTC/TAF) ist, ist es für die Nutzenbewertung sinnvoll, dass der jeweilige 3. Kombinationspartner in den Behandlungsrmen identisch ist (in der vorliegenden Situation EVG/COBI), um ein unverzerrtes Ergebnis zum Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber FTC/TDF zu ermöglichen.

In der Studie 311-1089 wird FTC/TAF in Kombination mit einem 3. Kombinationspartner mit dem Fortführen einer bisherigen ART aus FTC/TDF ebenfalls in Kombination mit einem

3. Kombinationspartner bei Patienten ohne Umstellungsindikation verglichen. Als 3. Kombinationspartner kommt dabei ATV/r, LPV/r, DRV/r, EFV, RPV, NVP, RAL, DTG oder MRC zum Einsatz. Im Interventionsarm der Studie wird der jeweilige 3. Kombinationspartner aus der Vortherapie fortgeführt und lediglich die Sockeltherapie umgestellt. Damit ist die Gesamtpopulation der Studie für die Bewertung relevant.

Einzelne Aspekte zur Umsetzung der Vergleichstherapie in beiden Studien werden in Abschnitt 2.8.2.4.1 kommentiert.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF bei vorbehandelten Erwachsenen mit Umstellungsindikation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU keine Studien vor.

Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche

Die Fragestellung 4 wurde vom pU nicht bearbeitet. Entsprechend legt er für diese Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Studie vor.

2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nachfolgend werden nur die Angaben des pU zur Fragestellung 3 (vorbehandelte Patienten) kommentiert, da für die anderen Fragestellungen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF vorliegen.

2.8.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU schließt 2 RCT (292-0109 und 311-1089) zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie bei vorbehandelten Erwachsenen ein. Die Angaben des pU zum Design der Studien und zu den Patientencharakteristika sind weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Ergänzt wurden die Patientencharakteristika durch Angaben zur Vorbehandlung.

Kommentar zur Umstellungsindikation der Patienten in den eingeschlossenen Studien

Sowohl in die Studie 292-0109 als auch in die Studie 311-1089 wurden vorbehandelte virologisch supprimierte erwachsene Patienten eingeschlossen.

Patienten der Studie 292-0109 haben zuvor in verschiedenen klinischen Studien des pU eine Behandlung erhalten mit einem Therapieregime bestehend aus der festen Sockeltherapie FTC/TDF und einem 3. Kombinationspartner (EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder

ATV/r). Diese Patienten wurden entweder in den EVG/COBI/FTC/TAF-Arm oder in die Fortführung der bisherigen Therapie randomisiert. Im relevanten STB-Stratum der Studie wird EVG/COBI/FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF verglichen.

Die Patienten der Studie 311-1089 wurden zuvor mit einem Therapieregime bestehend aus der festen Sockeltherapie FTC/TDF und einem 3. Kombinationspartner (ATV/r, LPV/r, DRV/r, EFV, RPV, NVP, RAL, DTG oder MRC) behandelt. Diese Patienten wurden entweder in den FTC/TAF-Arm in Kombination mit der Fortführung des 3. Kombinationspartners oder in die Fortführung der bisherigen Therapie aus FTC/TDF und dem 3. Kombinationspartner randomisiert.

Für beide Studien begründet der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1), dass die eingeschlossenen Patienten keine grundsätzliche Notwendigkeit einer Therapieumstellung aus virologischen, verträglichkeitsbedingten oder sicherheitsrelevanten Gründen hatten. Er sieht die Fortführung einer bisherigen Therapie als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle ART) in diesen Studien als umgesetzt an.

Wie in Abschnitt 2.8.1 erläutert, kann das Fortführen einer bisherigen ART als mögliche Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle ART) für Erwachsene ohne Umstellungsindikation akzeptiert werden. Ob eine Umstellungsindikation vorliegt oder nicht, wird insbesondere aus virologischen oder sicherheitsrelevanten Gründen abgeleitet (beispielsweise [21]). Dies geht auch aus der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hervor, der als Gründe für einen Therapiewechsel insbesondere virologisches Versagen und Nebenwirkungen anführt (siehe Tabelle 19). Folglich werden für die Überprüfung der Eignung der Studien 292-0109 und 311-1089 das virologische Ansprechen / Versagen sowie aufgetretene Nebenwirkungen vor Studienbeginn betrachtet.

Studie 292-0109

Virologisches Ansprechen / Versagen

Die Patienten in der Studie 292-0109 mussten zum Zeitpunkt des Screenings über mindestens 6 konsekutive Monate virologisch supprimiert sein (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml). Zu Studienbeginn wurde zwar im STB-Stratum bei etwa 1 % der Patienten eine Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml festgestellt (siehe Tabelle 9). Dieser Anteil an Patienten ist jedoch ausreichend gering, um die Charakterisierung des STB-Stratums als Population ohne Umstellungsindikation nicht infrage zu stellen. Insgesamt wird der Einschätzung des pU gefolgt, dass bei den Patienten keine virologisch bedingte Umstellungsindikation zu Studienbeginn vorlag. Damit ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb des STB-Stratums gegeben.

Sicherheitsrelevante Gründe

Der pU argumentiert, dass in der Studie 292-0109 keine nebenwirkungsbedingte Umstellungsindikation bestand. Der pU diskutiert insbesondere die renal bedingte

Umstellungsindikation bei einer eGFR < 70 ml/min. Entsprechend der Fachinformation der Fixkombination EVG/COBI/FTC/TDF soll das Absetzen der Therapie bei einer eGFR < 70 ml/min in Erwägung gezogen werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen der Therapie die möglichen Risiken bei Fortsetzung der Therapie für den jeweiligen Patienten überwiegt [7]. Den Angaben des pU zufolge hätte für maximal 9 Patienten (5,7 %) des STB-Stratums eine renal bedingte Umstellungsindikation wegen einer eGFR < 70 ml/min vorgelegen.

Ob im Vergleichsarm für die Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt, konnte auf Basis der vorliegenden Dokumente nicht abschließend beurteilt werden. In der Studie 292-0109 wurde jedoch eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion vorgesehen. Für Patienten mit einer eGFR < 50 ml/min wird darüber hinaus ein Behandlungsabbruch diskutiert. Daher kann davon ausgegangen werden, dass in der Studie eine adäquate Beurteilung des möglichen Risikos für die Patienten vorgesehen war. Im STB-Stratum ist der Anteil an Patienten mit einer eGFR < 50 ml/min im Vergleichsarm (maximal 5,9 %) darüber hinaus ausreichend gering, um das gesamte STB-Stratum für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Insgesamt wird der Einschätzung des pU gefolgt, dass bei den Patienten keine renal bedingte Umstellungsindikation zu Studienbeginn vorlag.

Hinsichtlich anderer Nebenwirkungen erwähnt der pU, dass es aus seiner Sicht keine Hinweise auf das Vorliegen einer Umstellungsindikation gebe. Aus den vorliegenden Unterlagen lässt sich nicht ableiten, wie viele Patienten in welchem Ausmaß unter Nebenwirkungen litten und ob diese zu einer Therapieumstellung hätten führen müssen. Zum Studienbeginn waren die Patienten laut Angaben des pU jedoch durchschnittlich über mehr als 2 Jahre mit einer unveränderten ART vorbehandelt. Auch im Verlauf der Studie 292-0109 haben vergleichsweise wenige Patienten im Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie) des STB-Stratums ihre Behandlung abgebrochen (3,9 % zu Woche 48). Folglich ist nicht davon auszugehen, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten (> 20 %) eine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag. Deshalb wird das gesamte STB-Stratum für die Bewertung der vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen.

Es besteht jedoch eine Restunsicherheit, ob in das STB-Stratum auch Patienten mit nicht renal bedingten Umstellungsindikationen 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 beschriebene Unsicherheit wird bei der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE berücksichtigt, stellt jedoch die Eignung der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF bei Patienten ohne Umstellungsindikation nicht infrage.

Studie 311-1089

Virologisches Ansprechen / Versagen

Die Patienten in der Studie 311-1089 mussten zum Zeitpunkt des Screenings über mindestens 6 konsekutive Monate virologisch supprimiert sein (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml). Der pU behauptet in Modul 4 A, dass alle Patienten bei Studieneinschluss / Screening eine Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufwiesen. Gemäß Studienbericht wurde zu Studienbeginn jedoch bei 4 Patienten je Studienarm (etwa 1,2 %) eine Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml festgestellt (siehe Tabelle 9). Dieser geringe Anteil stellt jedoch die Charakterisierung der Studienpopulation als Population ohne Umstellungsindikation und damit die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage.

Zusätzlich zu den Angaben zum virologischen Ansprechen / Versagen ist dem Dossier zu entnehmen, dass zu Studienbeginn bei etwa 17 % der Patienten eine symptomatische HIV-Infektion oder AIDS vorlag. Eine symptomatische HIV-Infektion sowie AIDS stellen jedoch gemäß Leitlinien nicht per se eine Umstellungsindikation dar. In die Beurteilung, ob eine Therapie umgestellt werden muss, werden insbesondere die virologische Suppression und die Resistenzbildung miteinbezogen [28]. Wie oben beschrieben, waren in der Studie 311-1089 je Arm > 98 % der Patienten virologisch supprimiert. Daher wird davon ausgegangen, dass ein gegebenenfalls existierender Anteil an Patienten mit Umstellungsindikation gering ist.

Insgesamt kann die Gesamtpopulation der Studie 311-1089 für die Bewertung der Fragestellung für Patienten ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Der Einschätzung des pU, dass bei den Patienten keine virologisch bedingte Umstellungsindikation zu Studienbeginn vorlag, wird gefolgt.

Sicherheitsrelevante Gründe

Der pU gibt an, dass in der Studie 311-1089 zum maßgeblichen Zeitpunkt des Screenings keine nebenwirkungsbedingte oder sicherheitsrelevante Umstellungsindikation vorlag. Für diese Angabe liefert der pU jedoch keine Belege. Für die Studie 311-1089 liegen – im Gegensatz zur Studie 292-0109 – keine Angaben vor, ob oder an welchen Studien die Patienten unmittelbar vor Studieneinschluss teilgenommen hatten. Es liegen auch keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten in welchem Ausmaß unter Nebenwirkungen litten. Daher ist auf dieser Basis nicht einschätzbar, bei wie vielen Patienten gegebenenfalls eine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen der Vortherapie vorlag.

Lediglich für renale Nebenwirkungen war eine Einschätzung zur Umstellungsindikation möglich. Aus der Fachinformation von FTC/TDF geht hervor, dass das Arzneimittel bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nur dann eingesetzt werden sollte, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt [9]; ob im Vergleichsarm für die Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt, konnte auf Basis der vorliegenden Dokumente nicht abschließend beurteilt werden. In der Studie 311-1089 war jedoch eine regelmäßige Kontrolle der

Nierenfunktion vorgesehen. Für Patienten mit einer eGFR unter 50 ml/min wird darüber hinaus ein Behandlungsabbruch diskutiert. Daher kann davon ausgegangen werden, dass in der Studie eine adäquate Beurteilung des möglichen Risikos für die Patienten vorgesehen war. Dessen ungeachtet geht aus der Verteilung der Werte der eGFR zu Studienbeginn hervor, dass die Restunsicherheit zur nicht indizierten Fortführung der Therapie mit FTC/TDF – und somit zu einer Umstellungsindikation – nur bei einem vernachlässigbaren Anteil der Studienpopulation der Fall gewesen sein kann (< 20 %), sodass das Ergebnis dadurch nicht wesentlich beeinflusst wird.

Im Verlauf der Studie 311-1089 haben im Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie) 6,4 % der Patienten zu Woche 48 ihre Behandlung abgebrochen. Folglich ist nicht davon auszugehen, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten (> 20 %) eine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag.

Insgesamt kann somit die gesamte Studienpopulation für die Bewertung der vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Aus den eingangs beschriebenen Gründen besteht jedoch eine Restunsicherheit, ob in die Studie auch Patienten mit nicht renal bedingter Umstellungsindikation eingeschlossen wurden. Diese Unsicherheit wird bei der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE berücksichtigt (vergleiche Ausführungen zur Studie 292-0109 weiter oben), stellt jedoch die Eignung der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF bei Patienten ohne Umstellungsindikation nicht infrage.

Zusammenfassung

Insgesamt wird der Einschätzung des pU zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle ART operationalisiert als Fortführung einer bisherigen Therapie) im STB-Stratum der Studie 292-0109 und in der Studie 311-1089 für die in die Studien eingeschlossenen HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation gefolgt.

Es besteht jedoch für beide Studien eine Restunsicherheit, ob ein geringer Anteil von Patienten mit Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde. Der Einschluss dieser Patienten stellt die Eignung der Studien nicht infrage, ist jedoch bei der Ergebnisinterpretation beim Endpunkt Abbruch wegen UE zu beachten.

Zudem decken die Studienpopulationen nicht die komplette Population der vorbehandelten Erwachsenen ab, sondern lediglich diejenigen, für die die Fortführung der bisherigen Therapie die individuelle ART darstellt (keine Notwendigkeit der Therapieumstellung beispielsweise aufgrund von virologischem Versagen oder aufgrund von Nebenwirkungen). Ein etwaiger Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der vom pU vorgelegten Studien 292-0109 und 311-1089 gilt damit nur für diese Patientenpopulation (ohne Umstellungsindikation).

Eine umfassende Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 292-0109 und 311-1089 findet sich in Abschnitt 2.5.1.2.

Kommentar zum Vorliegen von Resistenzen in den Studien 292-0109 und 311-1089

In den Studien 292-0109 und 311-1089 wurden Substanzen beziehungsweise Wirkstoffklassen eingesetzt, gegenüber denen gemäß den jeweiligen Fachinformationen keine Resistenzen vorliegen sollen [6,7,29-35]. Für eine Resistenztestung beziehungsweise Genotypisierung gab es jedoch in beiden Studien keine Vorgaben.

Der pU argumentiert, dass die Patienten in beiden Studien nicht auf Resistenzen untersucht werden konnten, da sie virologisch supprimiert waren und für eine aussagekräftige Resistenztestung eine nachweisbare Viruslast im Plasma notwendig ist [36].

Der pU führt aus, dass die Patienten des STB-Stratums der Studie 292-0109 zuvor in klinischen Studien von Gilead eingeschlossen waren und dort nachweislich keine Resistenzen vorlagen beziehungsweise eine Sensitivität zu Studienbeginn gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen nachgewiesen sein musste [37-39]. Für die Studie 311-1089 legt er keine entsprechenden Angaben vor.

Bei den Patienten beider Studien würde zwar in der Vortherapie ein anderes Tenofovir-Salz eingesetzt (TDF statt TAF), allerdings bedeute der Ausschluss von TDF-assoziierten Resistenzen gleichzeitig auch den Ausschluss von Resistenzen gegenüber TAF [40]. Auch aus der Tatsache, dass es sich um virologisch supprimierte Patienten handelt, ließe sich ableiten, dass die Patienten keine Resistenzen gegenüber den Substanzen aus der Vortherapie entwickelt hätten.

Für beide Studien liegen keine konkreten Auswertungen zu relevanten Mutationen beziehungsweise damit verbundenen Resistenzen zu Studieneinschluss gegenüber den in der Studie eingesetzten Substanzen vor. Die Argumentation des pU ist jedoch nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung wird der Annahme des pU gefolgt, dass die Studienteilnehmer keine relevanten Resistenzen aufwiesen und der Einsatz der Wirkstoffe diesbezüglich jeweils zulassungskonform ist.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit begründet der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers mit der Ähnlichkeit wichtiger demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika zwischen den Studienpopulationen und der deutschen HIV-infizierten antiretroviral vorbehandelten Bevölkerung. Hierbei hebt er insbesondere die Charakteristika Alter, Geschlecht, Abstammung und Viruslast hervor. Insgesamt gibt es aus Sicht des pU keine Hinweise darauf, dass die Ergebnisse der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

Aus oben beschriebenen Gründen sind die Studien 292-0109 und 311-1089 jedoch lediglich für die Bewertung von HIV-infizierten vorbehandelten Patienten geeignet, die ihre Therapie nicht beispielsweise infolge eines virologischen Versagens oder Nebenwirkungen umstellen

müssen (Patienten ohne Umstellungsindikation). Inwiefern die Studienergebnisse auf die Patienten übertragbar sind, deren Therapie umgestellt werden muss, bleibt unklar.

Obwohl ausschließlich Daten zu vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation vorliegen, leitet der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3) einen Zusatznutzen für alle vorbehandelten Patienten ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Dossierbewertung wird der Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten nach Umstellungsindikation separiert bewertet.

Wie in Abschnitt 2.8.1 beschrieben, ist es darüber hinaus fraglich, ob eine Umstellung der ART ohne medizinische Notwendigkeit praxisrelevant und medizinisch sinnvoll ist.

2.8.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die Studien 292-0109 und 311-0189 sind vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Den Bewertungen wird gefolgt.

Der Bewertung für die Endpunkte wird teilweise gefolgt. Die Abweichungen betreffen für die Studie 292-0109 die Endpunkte Gesamtmortalität, virologisches Ansprechen (Snapshot), SUE, schwere UE (Grad 3-4) und Knochenfrakturen. Für beide Studien sind die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) betroffen. Im Folgenden werden die Abweichungen beschrieben. Dabei wird ausschließlich auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte eingegangen (zur Auswahl der Endpunkte siehe Abschnitt 2.8.2.4.3).

Virologisches Ansprechen

Der Endpunkt virologisches Ansprechen wurde in beiden Studien primär mittels des Snapshot-Algorithmus erhoben. Infolge des Algorithmus werden Patienten mit Therapieabbruch vor dem Auswertungsfenster, deren letzter gemessener Wert < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gewesen ist, in den Responderanalysen nicht als Patienten mit virologischem Ansprechen gewertet. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt virologisches Ansprechen, erhoben mittels des Snapshot-Algorithmus, für beide Studien mit niedrig.

Wie in Abschnitt 2.8.2.2 beschrieben, kann das Ergebnis zum Endpunkt virologisches Ansprechen mittels Snapshot-Algorithmus verzerrt sein, wenn sich die Anteile an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster, die die Therapie abgebrochen haben und für die zuletzt ein Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gemessen wurde, zwischen den

Studienarmen unterscheiden. Diese Patienten werden in den Auswertungen nicht als Patienten mit virologischem Ansprechen gewertet.

In der Gesamtpopulation der Studie 292-0109 liegen zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Anteile dieser Patienten vor (siehe Tabelle 24 in Anhang B). Eine Verzerrung durch die Bewertung dieser Patienten als Nicht-Ansprecher kann nicht ausgeschlossen werden. Für das STB-Stratum liegen Informationen zu Patienten mit virologischem Ansprechen, virologischem Versagen und fehlenden virologischen Daten im Zeitfenster nicht vor. Aufgrund der Situation in der Gesamtpopulation der Studie und fehlenden Informationen für das STB-Stratum ist es jedoch nicht auszuschließen, dass auch die Ergebnisse für das STB-Stratum verzerrt sein können. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt virologisches Versagen (Snapshot) im STB-Stratum der Studie 292-0109 mit hoch bewertet.

Für die Studie 311-1089 konnten die Informationen zu Patienten mit virologischem Ansprechen, virologischem Versagen und fehlenden virologischen Daten im Zeitfenster dem Studienbericht entnommen werden (siehe Tabelle 20 in Abschnitt 2.8.2.2). Für die Studie 311-1089 unterscheiden sich die Anteile an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster nicht wesentlich voneinander. Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass das Ergebnis der Snapshot-Analyse durch diese Patienten verzerrt sein kann. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingeschätzt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Analysen auf Basis des EQ-5D für die Studie 292-0109 als hoch und für die Studie 311-1089 als niedrig. Ein hohes Verzerrungspotenzial ergibt sich jedoch für beide Studien durch einen Anteil an fehlenden Werten zu Studienende von > 10 %.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des SF-36 erhoben. Dabei wurden aus den 8 Domänen des Fragebogens der psychische Summenscore und der körperliche Summenscore berechnet. Fehlende Werte wurden nach Angaben des pU durch „patientenindividuelle Schätzungen ersetzt, sofern der Patient mindestens die Hälfte der Items beantwortet hat“. Der pU liefert weder Angaben dazu, wie viele Patienten davon betroffen waren, noch zu der verwendeten Methodik. Da es bei nicht angemessener Ersetzung oder bei der Ersetzung von hohen Anteilen an fehlenden Werten zu bedeutsamen Verzerrungen kommen kann, werden die Ergebnisse zu beiden Summenscores des SF-36 mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Nebenwirkungen

Das Vorgehen des pU, das Verzerrungspotenzial für Nebenwirkungen gemeinsam zu bewerten, ist nicht adäquat, da grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen können.

Für die Studie 292-0109 bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität, gemeinsam mit den anderen Endpunkten zu den Nebenwirkungen, mit hoch. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUE, schwere UE (Grad 3-4) und Knochenfrakturen trotz des offenen Studiendesigns mit niedrig bewertet. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Erhebungen dieser Endpunkte durch subjektive Erwartungshaltungen in relevantem Ausmaß beeinflusst werden.

2.8.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.8.2.1 und 2.8.2.2 erwähnt, wurden die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte, die der pU in seinem Dossier heranzieht, überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Da die Endpunkte in den Studien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, nahezu identisch sind, findet in diesem Abschnitt eine gemeinsame Kommentierung der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte statt. Etwaige Unterschiede werden bei dem Endpunkt selbst adressiert.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den Studien wird dieser Endpunkt als Anzahl der verstorbenen Patienten im jeweiligen Behandlungszeitraum ausgewertet. Abweichend vom pU wird die Gesamtmortalität der Mortalität und nicht den UE zugeordnet.

Morbidität

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Diskrepanzen zum Vorgehen des pU im Umgang mit dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C). Abweichend vom pU, der den Endpunkt lediglich ergänzend darstellt, wird der Endpunkt als unmittelbar patientenrelevant angesehen und in die Bewertung eingeschlossen. Darüber hinaus wird die in den Studien primär umgesetzte Auswertung (entsprechend der Klassifikation der CDC) herangezogen. Im Gegensatz dazu berücksichtigt der pU in Modul 4 A einige der in der CDC-Klasse C enthaltenen Ereignisse nicht. Diese Aspekte werden nachfolgend erläutert.

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 könne [12,41]; hierfür stelle die Viruslast den relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Ziel jeder ART ist es, den Ausbruch von AIDS zu verhindern. In den eingeschlossenen Studien erfolgte die Erhebung von AIDS-definierenden Ereignissen über die CDC-Klassifikation [42,43]. Laut der CDC-Klassifikation setzen sich die Klasse-C-Ereignisse (HIV-Infektion im Stadium AIDS) hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (beispielsweise Pneumonien) und typischen Tumoren (beispielsweise 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.

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).

Relevanz der Ereignisse innerhalb der CDC-Klasse C

In den Studien 292-0109 und 311-1089 wurde die a priori definierte Auswertung der AIDS-definierenden Ereignisse über die CDC-Klassifikation (CDC-Klasse C) umgesetzt [42].

Der pU argumentiert, dass die in der CDC-Klassifikation genannten Ereignisse jedoch eine heterogene Gruppe verschiedener Diagnosen umfassen, die einzig dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in Folge der erworbenen Immunschwäche gehäuft vorkommen. Die Bewertung der Ereignisse solle aus seiner Sicht patientenindividuell, differenziert und nach strengen Kriterien erfolgen.

Zum einen könnten AIDS-definierende Ereignissen innerhalb der ersten Monate nach Therapiebeginn möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit auftreten, sondern im Zusammenhang mit der therapiebedingten Erholung des Immunsystems stehen (sogenanntes Immunrekonstitutionssyndrom [IRIS]). Damit wären sie Ausdruck eines Therapieerfolges. Solche IRIS-Ereignisse erachtet der pU jedoch für die in der Fragestellung 3 zu bewertende virologisch supprimierte Population als nicht relevant.

Zum anderen soll aus Sicht des pU der Abfall der CD4-Zellzahl auf < 200 Zellen/ml entsprechend der neuen Fassung der EMA-Richtlinie [27] nicht als AIDS-definierendes Ereignis gewertet werden. Auch führt der pU aus, dass ein Ereignis entsprechend der CDC-Klasse-C-Klassifikation als Korrelat eines Therapieversagens bewertet werden muss,

wenn die ART nachfolgend umgestellt werden muss. Auch seien ausschließlich Ergebnisse relevant, die nach Beginn der Therapie aufgetreten sind, denn nur bei diesen bestünde überhaupt die Möglichkeit, dass sie mit der Therapie assoziiert sein können.

Vor diesem Hintergrund führt der pU eine post-hoc-Auswertung von CDC-Klasse-C-Ereignissen durch, in der folgende aus Sicht der pU nicht relevanten Ereignisse, die bei vorbehandelten Patienten auftreten können, nicht berücksichtigt werden:

- CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ml
- Beginn des Ereignisses vor Behandlungsbeginn des Patienten

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Die Erhebung von AIDS-definierenden Ereignissen erfolgte in den Studien 292-0109 und 311-1089 im Rahmen der Erfassung der UE. Dabei wurden die vor dem Studienbeginn (Screening) existierenden Ereignisse erst dann als UE erfasst, wenn sie sich in ihrem Schweregrad oder Verlauf im Vergleich zu Studienbeginn verschlechtert haben. Die in den Studien berichteten UE wurden für die Spezifikation als AIDS-definierendes Ereignis durch einen medizinischen Monitor unter Kenntnis der für die betroffenen Patienten erhobenen Daten eingestuft.

Die AIDS-definierenden Ereignisse durch die oben genannten Kriterien des pU einzuschränken, ist aus folgenden Gründen nicht sachgerecht:

- 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. Entgegen der Angabe des pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1.5) war die ausschließliche Berücksichtigung der unter Therapie aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignisse weder im Protokoll der Studie 292-0109 noch der Studie 311-1089 definiert. Es sollten vielmehr alle UE herangezogen werden. Es ist deswegen nicht adäquat, in einer post-hoc-Auswertung die vor Therapiebeginn aufgetretenen UE nicht zu berücksichtigen.
- Die Ereignisse nach Therapieabbruch wurden während des Nachbeobachtungszeitraums für UE dokumentiert, also in einem Zeitraum, in dem eine solche Nachbeobachtung in der Studie als sinnvoll erachtet wird. Es bleibt unklar, warum diese Ereignisse nicht relevant sein sollen.
- Der Abfall der CD4-Zellzahl auf < 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 auch durch Leitlinien gestützt [21,24].

- Aus den Unterlagen geht hervor, dass in den Studien eine inhaltliche Bewertung der Ereignisse erfolgte. Dies zeigt sich beispielsweise darin, dass nicht alle beobachteten Ereignisse eines bestimmten UE, welches sich in der CDC-Klasse C wiederfindet, als CDC-Klasse-C-Ereignisse klassifiziert wurden. Zum Beispiel wurden in der Gesamtpopulation der Studie 292-0109 insgesamt 21 Patienten mit mindestens einem Ereignis von Herpes Simplex berichtet, davon aber nur die Ereignisse von 16 Patienten in die CDC-Klasse C eingestuft.

Insgesamt wird in der Nutzenbewertung die in den Studien primär umgesetzte Auswertung (entsprechend der Klassifikation der CDC) herangezogen.

- Virologisches Ansprechen: eingeschlossen

Das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird das virologische Ansprechen jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.8.2.9.4).

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen des virologischen Ansprechens nach dem Snapshot-Algorithmus vor und verwendet dabei den Trennwert < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Er begründet die Auswahl des Snapshot-Algorithmus insbesondere damit, dass der Snapshot-Algorithmus in nahezu allen aktuellen HIV-Studien als primärer Analyse-Algorithmus empfohlen wird und auch die Zulassungsbehörde diese Auswertung favorisiert [12]. Weitere Operationalisierungen des virologischen Ansprechens berücksichtigt der pU nicht.

Diesem Vorgehen wird nur teilweise gefolgt. Für die Nutzenbewertung werden ergänzend zum Snapshot-Algorithmus die Sensitivitätsanalysen Missing = Failure und Missing = Excluded betrachtet, um die Robustheit des Effekts für den Endpunkt virologisches Ansprechen zu untersuchen (siehe Abschnitt 2.8.2.2).

- CD4-Zellzahl: eingeschlossen

Die CD4-Zellzahl ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird die CD4-Zellzahl jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.8.2.9.4).

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D erfolgt anhand der VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [44]. In Modul 4 A liegen Auswertungen zu den Veränderungen der Mittelwerte gegenüber Studienbeginn vor.

Abweichend vom pU wird der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D: nicht eingeschlossen

Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils 3 Antwortkategorien (Version EQ-5D-3L). Diese ordnet der pU der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Die einzelnen Domänen des EQ-5D werden im Dossier als Nutzwert ausgewertet. Diese Auswertung des Nutzwerts wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, ob der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde. Der Analyseplan der Studien legt vielmehr nahe, dass der Nutzwert auf Basis des Tarifs, der bei der Allgemeinbevölkerung in Großbritannien ermittelt wurde, berechnet wurde (es wurde der „UK time trade-off [TTO] value set“ verwendet).

- SF-36v2: eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem psychischen Summenscore und einem körperlichen Summenscore zusammengefasst, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Der pU wertet sowohl die 8 Einzeldomänen als auch die beiden Summenscores getrennt aus. In der Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse der beiden Summenscores berücksichtigt. Zeigt sich in den Ergebnissen der Summenscores ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen, werden zur Interpretation der Ergebnisse auch einzelne Domänen dargestellt [45].

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- Schwere UE (Grad 3-4 der Gilead Sciences Grading Scale): eingeschlossen
- Spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgt zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum

anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC])
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
- Knochenfrakturen (Studie 292-0109: HLGT und SMQ, Studie 311-1089: SMQ)

In Anhang C der vorliegenden Dossierbewertung werden für die Fragestellung 3 ergänzend häufige UE (ab einem Ereignisanteil von $\geq 5\%$ in einem Behandlungsarm), schwere UE (Grad 3-4) sowie SUE (jeweils ab einem Ereignisanteil von $\geq 1\%$ in einem Behandlungsarm) dargestellt. Hierbei lagen für das STB-Stratum der Studie 292-0109 nur Auswertungen zu den UE vor. Häufige Abbrüche wegen UE werden aufgrund von Ereignisanteilen $< 1\%$ nicht dargestellt.

- Health Utilization Assessment: nicht eingeschlossen

Das Health Utilization Assessment erhebt zu vorgegebenen Zeitpunkten folgende 3 Parameter: (1) wie viele Patienten wurden hospitalisiert, (2) wie viele Patienten hatten einen ungeplanten Arztbesuch und (3) wie viele Patienten suchten einen Spezialisten auf. Diese Erhebung gibt lediglich Aufschluss über die Anzahl der Krankenhaus- und Arztbesuche; eine Validierung dieses Surrogatendpunkts für nicht bereits direkt erfasste patientenrelevante Endpunkte liegt nicht vor. In der Konsequenz wird der Endpunkt Health Utilization Assessment – übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU, der diesen Endpunkt lediglich ergänzend darstellt – nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die Fragestellung 3 legt der pU Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen vor:

- Alter (< 50 / ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch)
- Region (USA / außerhalb USA)
- Kombinationspartner (PI/b-Regime / andere Regime; das STB-Stratum der Studie 292-0109 wird dabei der Subgruppe andere Regime zugeordnet, da im STB-Stratum alle Patienten EVG/COBI als 3. Kombinationspartner erhalten)

Für die Fragestellung 3 werden die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Ethnie und Kombinationspartner berücksichtigt. Hierbei waren in den relevanten Studien die gewählten Trennwerte zu den Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht und Kombinationspartner präspezifiziert, wobei das STB-Stratum der Studie 292-0109 für das Subgruppenmerkmal Kombinationspartner vollständig der Subgruppe „andere Regime“ angehört.

Für das Merkmal Ethnie wurden in den Studien Subgruppenanalysen stratifiziert nach schwarz / nicht schwarz durchgeführt und nicht wie vom pU für die Nutzenbewertung nach kaukasisch / nicht kaukasisch. Der Begründung des pU, dass ein Großteil der deutschen Bevölkerung kaukasischer Abstammung sei und somit diese Kategorisierung sinnvoller für den deutschen Versorgungskontext sei, wird gefolgt.

Auf eine Betrachtung der Subgruppenanalysen nach Region (USA / ex-USA) wird verzichtet, da die Subgruppe der Länder außerhalb der USA Länder aus verschiedenen Kontinenten enthält und den deutschen Versorgungskontext nicht besser abbildet als die Gesamtpopulation der Studie.

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/TAF herangezogen.

2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/TAF herangezogen.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3) die Ergebnisse von 2 weiteren Studien vor. Bei der ersten Studie handelt es sich dabei um die einarmige und unkontrollierte Studie GS-US-292-0106 [46], in der therapienaive HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren (Kohorte 1) beziehungsweise antiretroviral vorbehandelte Kinder zwischen 6 und 12 Jahren (Kohorte 2) eingeschlossen wurden. Bei der zweiten Studie handelt es sich um die unkontrollierte Kohortenstudie GS-US-292-0112 [47], in der therapienaive (Kohorte 1) beziehungsweise vorbehandelte (Kohorte 2) HIV-1-infizierte Erwachsene mit einer leichten oder moderaten Einschränkung der Nierenfunktion eingeschlossen wurden. Untersucht wurde in den Studien jeweils eine Kombination aus EVG/COBI/FTC/TAF.

Auf Basis der Daten aus diesen einarmigen Studien ist bei fehlenden Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und fehlender Untersuchung von Effekten keine Aussage zum Zusatznutzen möglich. Der pU stellt beide Studien nur ergänzend dar und zieht sie selbst

nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Die vorgelegten Daten und Ergebnisse dieser beiden Studien werden nicht weiter kommentiert.

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

Die Ausführungen in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf die Angaben des pU zur Fragestellung 3. Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Fragestellung 1 hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt. Die Fragestellungen 2 und 4 hat der pU nicht bearbeitet und hierfür die Aussagekraft entsprechend nicht kommentiert.

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die für die Bewertung der Fragestellung 3 eingeschlossenen Studien der Evidenzstufe Ib zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl (die in der vorliegenden Bewertung abweichend vom pU lediglich ergänzend zu dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse eingeschlossen werden) geht der pU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus. Für die übrigen für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (in die er auch den Endpunkt Gesamtmortalität einordnet) bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für die Studie 292-0109 als hoch und für die Studie 311-1089 als niedrig. Der Einschätzung des Verzerrungspotenzials des pU für einige Endpunkte wird in der vorliegenden Bewertung nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2).

Trotz der fehlenden Verblindung in der Studie 292-0109 bewertet der pU die Ergebnisse der Meta-Analyse als hoch aussagekräftig, sodass auf Endpunktebene Belege für einen Zusatznutzen ableitbar seien. Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die durch das zwischen den Studien auf Endpunktebene unterschiedliche Verzerrungspotenzial bedingte unterschiedliche Ergebnissicherheit ist in den Meta-Analysen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.8.2.2).

2.8.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten anhand der Studien 292-0109 und 311-1089 insgesamt einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung beruht auf einem vom pU beanspruchten Vorteil von FTC/TAF für die Nierenfunktion und Vermeidung der strukturellen Nierenschädigungen sowie für die Knochendichte in der Hüfte und Wirbelsäule. Demgegenüber sieht der pU einen Nachteil von FTC/TAF beim Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems in der Subgruppe der Patienten mit PI/b-Regime. Dieser sei laut pU mit Vorsicht zu bewerten, da sich bei keiner anderen Nebenwirkung ein fazitrelevanter Einfluss des 3. Kombinationspartners zeigte. Begründet sei der Unterschied in der SOC Erkrankungen des Nervensystems ausschließlich durch die unter FTC/TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des pU. Zum einen wird seiner Einschätzung der Validität einiger Endpunkte nicht gefolgt. So werden die Endpunkte Nierenfunktionsstörungen, strukturelle Nierenschädigungen sowie Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da der pU die Validität dieser Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte nicht belegt (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4). Zum anderen ist die Behauptung des pU, der Nachteil von FTC/TAF für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems liege ausschließlich in den unter FTC/TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen begründet, nicht zutreffend: Kopfschmerz hat eine deutlich geringere Ereignisrate als die Gesamtheit der in der SOC Erkrankungen des Nervensystems erfassten UE (vergleiche Tabelle 25 und Tabelle 26).

Darüber hinaus sind auf Basis der Studien 292-0109 und 311-1089 lediglich Aussagen für die Population der Patienten ohne Umstellungsindikation abzuleiten (siehe Abschnitte 2.5.1 und 2.8.2.3.2). Für die Patienten mit Umstellungsindikation legt der pU keine Evidenz vor.

Eine detaillierte Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/TAF ist in den Abschnitten 2.5.2.3, 2.5.2.4 und 2.5.3 dargestellt.

2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von FTC/TAF eingesetzt.

2.8.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage der einarmigen Zulassungsstudien für jugendliche Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion damit, dass für diese Populationen keine

vergleichenden Studien vorlägen. Da der pU selbst die Studien nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.2.7), werden sie auch nicht weiter bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.8.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Virologisches Ansprechen

Zum Nachweis der Validität des virologischen Ansprechens beruft sich der pU auf die Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung zu RPV [15], in der der Surrogatendpunkt Viruslast (operationalisiert als virologisches Ansprechen) als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft wurde. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Surrogatparameter „virologisches Ansprechen“ ergänzend dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) vorliegen.

Die Ausführungen des pU zur Wahl des Snapshot-Algorithmus als geeignete Operationalisierung der Viruslast werden in den Abschnitten 2.8.2.2 und 2.8.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

Immunologische Wirksamkeit

Der pU sieht die CD4-Zellzahl als Surrogat für den immunologischen Status an und beruft sich dabei auf verschiedene Quellen [27,36,48,49]. Wie in der Nutzenbewertung der EVG-Fixkombination dargelegt [50], wird die CD4-Zellzahl – basierend auf der Arbeit von Hughes 2005 [51] – als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Surrogatparameter „CD4-Zellzahl“ ergänzend dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) vorliegen.

Nierenerkrankungen und Knochenerkrankungen

Der pU schließt die Endpunkte Nierenfunktionsstörungen, strukturelle Nierenschädigungen und Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule in die Nutzenbewertung ein. Aus der Operationalisierung dieser Endpunkte auf Basis von Laborwerten und Ergebnissen

aus radiologischen Untersuchungen ergibt sich keine unmittelbare Patientenrelevanz. Entsprechend schätzt der pU diese Endpunkte als Surrogatendpunkte ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Der pU beschreibt die Assoziation von strukturellen Nierenschädigungen (Proteinurie) sowie Nierenfunktionsstörungen (Verminderung der eGFR) mit der Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium, eines Nierenversagens, kardiovaskulärer Erkrankungen sowie der Gesamtmortalität. Er weist außerdem auf die prädiktive Eigenschaft der Knochendichte für das künftige Frakturrisiko sowie ihre Assoziation mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko hin.

Der pU führt Publikationen auf, die aus seiner Sicht Evidenz zur Korrelation von Veränderungen der oben genannten Surrogatparameter und klinischen Endpunkte zeigen. Die Publikationen wurden dahin gehend untersucht, ob sie die Validität der oben genannten Surrogatparameter für die angegebenen patientenrelevanten Endpunkte belegen.

Die vom pU vorgelegten Publikationen sind sämtlich nicht geeignet, die Validität der Surrogatparameter zu belegen, insbesondere weil die maßgebliche Frage (Zusammenhang zwischen dem Effekt auf den Surrogatparameter und dem Therapieeffekt für patientenrelevante Endpunkte) nicht untersucht wurde [14].

Zusammenfassend ist die Validität der oben genannten Surrogatparameter zu Nieren- und Knochenerkrankungen für die vom pU aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte in der Population der erwachsenen vorbehandelten HIV-Patienten nicht belegt. Daher werden diese Surrogatparameter nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekt an, dass die Wirkstoffkombination FTC/TAF in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln laut Fachinformation zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mindestens 35 kg wiegen und mit dem HIV-1 infiziert sind, zugelassen ist [8].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert FTC/TAF ein sehr gutes Wirksamkeitsprofil sowie ein im Vergleich zu bereits auf dem Markt verfügbaren Wirkstoffen verbessertes Sicherheitsprofil.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU unterscheidet die gesetzliche Krankenversicherung(GKV)-Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren. Er begründet dies mit der geringen Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten und dem entsprechenden Vorgehen des G-BA [52,53].

Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut (RKI) [54-56] und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie aller Patienten mit einer ART [57] sowie konstanten Neuinfektionen geht der pU von mindestens 5300 Patienten aus, die 2016 mit einer ART beginnen. Als Obergrenze bildet er die Summe aus den geschätzten 3200 Patienten, die sich in 2016 neu infiziert haben dürften und dem Pool der 13 000 diagnostizierten [58], aber noch nicht mit einer ART behandelten Patienten.

Ausgehend von 2 deutschen Kohortenstudien geht der pU davon aus, dass 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen NRTI aufweisen [59,60] und damit für eine Gabe von FTC/TAF nicht infrage kommen [8].

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden [8]. Der pU nimmt einen Anteilswert von 0,45 % an [61], die ebenfalls für eine Gabe von FTC/TAF nicht in Betracht zu ziehen sind.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 86,5 % der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist. Damit kommen laut pU 4295 bis 13 126 therapienaive GKV-Patienten für die Gabe von FTC/TAF infrage.

Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Der pU schätzt auf der Basis der Angaben des RKI [54-56], dass 2016 67 100 Patienten mit einer ART behandelt werden. Zur Ermittlung einer Untergrenze geht er von einer jährlichen Umstellungsrate von 23 % und somit von 15 433 Patienten aus. Von diesen Patienten weisen laut pU 12,9 % eine Resistenz gegen NRTI auf.

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden [8]. Der pU nimmt einen Anteilswert von 0,45 % an, die aufgrund dieser schwerwiegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls von einer möglichen Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF auszuschließen sind.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist. Damit kommen laut pU 11 575 bis 50 327 vorbehandelte GKV-Patienten für die Gabe von FTC/TAF infrage.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zahl der therapienaiven Patienten des pU ist nachvollziehbar. Jedoch ist nur die angegebene Obergrenze in der Größenordnung plausibel, da nur dies der Anzahl der Patienten entspricht, für die das Medikament zugelassen ist. Weiterhin ist es möglich, dass auch bisher nicht diagnostizierte Patienten (etwa 13 200) [58], die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen. Laut der Dossiervorlage ist als Zielpopulation die Anzahl an Patienten in der GKV anzugeben, für die das zu bewertende Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Die Herleitung der Zahl der vorbehandelten Patienten des pU ist auch nachvollziehbar. Die Annahme, dass 23 % der Patienten ihre Therapie wechseln, ist nicht plausibel, da diese Einschränkung der Zielpopulation nicht aus der Fachinformation hervorgeht. Somit ist nur die Obergrenze in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Aufgrund der konstanten Anzahl von Neuinfektionen und einer rückläufigen Sterblichkeit geht der pU von einem Anstieg der Prävalenz aus. Diese Angabe ist plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

Der pU reklamiert einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die nicht vorbehandelten und vorbehandelten Erwachsenen. In der Nutzenbewertung wurde bei vorbehandelten Erwachsenen ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit und ohne Umstellungsindikation identifiziert. Bei Patienten ohne Umstellungsindikation ergibt sich eine zusätzliche Effektmodifikation durch den 3. Kombinationspartner (PI/b-Regime vs. andere Regime). Angaben für die Subgruppen sind aus dem Dossier nicht abzuleiten. Für therapienaive erwachsene Patienten ist der Zusatznutzen nicht belegt.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für therapienaive erwachsene Patienten legt der G-BA EFV oder DTG oder RPV in Kombination mit 2 NRTI (FTC/TDF oder ABC/3TC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren legt der G-BA EFV in Kombination mit ABC/3TC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für vorbehandelte Patienten legt der G-BA eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere bei Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Auf Grundlage der Beschlüsse des G-BA und von GKV-Verordnungsdaten geht der pU davon aus, dass die Mehrheit der Patienten 2 NRTI als Sockeltherapie und einen 3. Kombinationspartner erhalten. Der pU wählt FTC/TDF als bevorzugte Sockeltherapie, weil „FTC/TDF bei der deutlichen Mehrheit aller erwachsenen Patienten bei der Umstellung verwendet wird“. Er stellt die Kosten für 6 Regime dar (EFV/FTC/TDF, DRV+Ritanovir (RTV)+FTC/TDF, DTG+FTC/TDF, RAL+FTC/TDF, MRC+FTC/TDF, RPV/FTC/TDF), die nach seiner Aussage eine repräsentative Auswahl darstellen. Eine genaue Erläuterung zur Erhebung dieser Versorgungsanteile fehlt.

Der Operationalisierung der individualisierten ART des pU aufgrund der fehlenden Informationen zur Erhebung der Versorgungsanteile wird nicht gefolgt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe vorbehandelte Patienten wird die Spannweite der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Es werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen NVP+Didanosin(Ddl)+FTC und MRC+FTC/TDF als Spannweite aufgezeigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

Die Behandlungsdauer für die Einzelsubstanzen NVP, Ddl und FTC, die zusätzlich betrachtet werden, beträgt 365 Tage.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

NVP, Ddl und FTC werden 1-mal täglich eingenommen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von FTC/TAF sind aufgrund fehlender Angaben zur Höhe der Rabatte nicht nachvollziehbar. Das Präparat wird erst ab dem 15.05.2016 in der Lauer-Taxe gelistet. Der Apothekenverkaufspreis beträgt 2545,85 € für eine Packung mit 90 Tabletten mit Rabatten von 1,77 € und 136,92 €

Die Angaben des pU zu den Kosten von FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, RPV/FTC/TDF, ABC/3TC, RPV, RAL, DTG, RTV, DRV und MRC sind plausibel und geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2016 wieder.

Der Apothekenverkaufspreis betrug am 01.04.2016 281,53 € für eine Packung NVP (120 Tabletten) mit Rabatten von 1,77 € und 24,99 € Der Apothekenverkaufspreis betrug am 01.04.2016 528,71 € für eine Packung Ddl (60 Tabletten) mit Rabatten von 1,77 € und 28,66 € Der Apothekenverkaufspreis betrug am 01.04.2016 302,41 € für eine Packung FTC (30 Tabletten) mit Rabatten von 1,77 € und 22,38 €

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass die einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer 32821 („Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten“, 260,00 €) vor der Gabe von MRC abgerechnet werden kann. Außerdem kann die EBM-Ziffer 32529 („humane Leukozytenantigen[HLA]-Typisierung“, 76,70 €) vor der Gabe von ABC abgerechnet werden. Das ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von FTC/TAF sind aufgrund der fehlerhaften Rabatte nicht korrekt. Die neu berechneten Jahrestherapiekosten betragen 9762,37 €

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von EFV/FTC/TDF, EFV+ABC/3TC, DTG/ABC/3TC, RPV/ABC/3TC, DRV+RTV+FTC/TDF, DTG+FTC/TDF, RAL+FTC/TDF, MRC+FTC/TDF, RPV/FTC/TDF sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten betragen 7966,55 € für die Kombination NVP+Ddl+FTC und 21 756,35 € für die Kombination MRC+FTC/TDF.

3.2.6 Versorgungsanteile

Für das erste Jahr nach der Markteinführung geht der pU von einem Versorgungsanteil von 20 % bei den nicht vorbehandelten und 35 % bei den vorbehandelten Patienten in der GKV-Zielpopulation aus (im zweiten Jahr von 40 % beziehungsweise 50 %).

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Ermittlung der Zielpopulation seitens des pU ist nachvollziehbar. Die angegebenen Obergrenzen sind in der Größenordnung plausibel. Jedoch ist es möglich, dass auch die bisher noch nicht diagnostizierten Patienten (etwa 13 200), die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erfasst werden, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen. Laut Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl an Patienten in der GKV anzugeben, für die das zu bewertende Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Der pU stellt aus seiner Sicht 6 „repräsentative“ Regime dar. Die Angaben des pU zu den Kosten sind plausibel. Die inhaltliche Operationalisierung der individualisierten ART in Form von 2 NRTI plus eines 3. Kombinationspartners ist plausibel. Aufgrund der fraglichen Repräsentativität werden seitens des IQWiG beispielhaft die Kosten für die Kombinationen NVP+Ddl+FTC (7966,55 €) und MRC+FTC/TDF (21 756,35 €) als Spannweite aufgezeigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

FTC/TAF wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von FTC/TAF sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene	NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem NRTI- Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.	Zusatznutzen nicht belegt	
2	therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt	
3	vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation)	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	PI/b-Regime	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden; Ausmaß: gering
	andere Regime		Beleg für einen höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich	
	vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)		Zusatznutzen nicht belegt	
4	vorbehandelte Jugendliche ^a		Zusatznutzen nicht belegt	

a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
 FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI/b: geboosterter Protease-Inhibitor (geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat);
 TAF: Tenofoviralfenamid

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

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
FTC/TAF	HIV bei therapienaiven erwachsenen Patienten und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 35 kg wiegen	4295–13 126	Die Ermittlung der Zielpopulation des pU ist nachvollziehbar. Die angegebenen Obergrenzen sind in der Größenordnung plausibel. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren, da der Anteil der Jugendlichen unter den HIV-Infizierten sehr gering ist. Diese Vorgehensweise ist plausibel.
	HIV bei vorbehandelten erwachsenen Patienten und Jugendlichen ^b im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 35 kg wiegen. Davon:	11 575–50 327	
	ohne Umstellungsindikation	k. A. ^c	
	mit Umstellungsindikation	k. A. ^c	
<p>a: Angaben des pU b: Die Differenzierung bezüglich der Umstellungsindikation bezieht sich ausschließlich auf die vorbehandelten erwachsenen Patienten. Für Jugendliche erfolgt diese Differenzierung nicht. c: Eine weitere Differenzierung nach Kombinationspartnern kann auf Grundlage des Dossiers nicht erfolgen. FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
FTC/TAF + 3. Kombinationspartner	therapienaive / vorbehandelte Patienten	9393,32 ^b + Kosten für 3. Kombinations- partner	Die Höhe der Rabatte ist bei den Angaben des pU nicht nachvollziehbar. Es ergeben sich Jahrestherapiekosten von 9762,37 €
Efavirenz oder Ralpivirin oder Dolutegravir + 2 NRTI (Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin)	therapienaive Erwachsene	11 039,63 ^b – 23 850,74 ^c	Die Angaben des pU sind plausibel.
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	therapienaive Jugendliche	11 039,63 ^b	Die Angaben des pU sind plausibel.
individuelle ART	vorbehandelte Patienten	13 808,23 ^b – 34 074,25 ^c	Der pU stellt 6 „repräsentative“ Regime dar. Die Angaben des pU zu den Kosten sind plausibel. Die inhaltliche Operationalisierung der individuellen ART in Form von 2 NRTI plus eines dritten Partners ist plausibel. Aufgrund der fraglichen Repräsentativität werden analog zum Beschluss zu A13-25 beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Nevirapin+Didanosin+ Emtricitabin (7966,55 €) und Maraviroc+Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (21 756,35 €) als Spannweite aufgezeigt.
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ART: antiretrovirale Therapie; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. FTC/TAF sollte einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden. Obwohl sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine ART das Risiko einer sexuellen HIV-Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.“

Die gleichzeitige Anwendung von FTC/TAF mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin), Boceprevir, Telaprevir, Johanniskraut und anderen HIV-PI als Atazanavir, Lopinavir und Darunavir wird nicht empfohlen. FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die TDF (als Fumarat), FTC, 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- *Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion*
- *Lebererkrankung*
- *Gewicht und metabolische Parameter*
- *Mitochondriale Dysfunktion*
- *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*
- *Patienten mit mutiertem HIV-1*
- *Dreifache Nukleosidtherapie*
- *Opportunistische Infektionen*
- *Osteonekrose*
- *Nephrotoxizität*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*

Eine Dosisanpassung von FTC/TAF bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 30 mL/min sollte keine Therapie mit FTC/TAF eingeleitet werden, da zur Anwendung von FTC/TAF bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen. FTC/TAF sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden.

Eine Dosisanpassung von FTC/TAF bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde FTC/TAF nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von FTC/TAF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung von FTC/TAF nicht erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von FTC/TAF bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 35 kg ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von FTC/TAF über Schwindelgefühl berichtet wurde.

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von FTC/TAF oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. FTC/TAF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob FTC und TFV Auswirkungen auf Neugeborene/ Kinder haben. Daher sollte FTC/TAF während der Stillzeit nicht angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67(1): 52-58.
4. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M 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(9987): 2606-2615.
5. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J Jr et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69(4): 439-445.
6. Gilead. Genvoya 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Gilead. Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Gilead. Descovy Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2016 [Zugriff: 20.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Gilead. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 01.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Robert Koch-Institut. HIV-Diagnosen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland [online]. 06.07.2015 [Zugriff: 19.07.2016]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 27/2015). URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/27_15.pdf?__blob=publicationFile.
11. 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.

12. Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff: 13.07.2016]. URL:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>.

13. Food and Drug Administration. Viread: statistical review and evaluation; clinical studies [online]. 18.07.2011 [Zugriff: 13.07.2016]. URL:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM292365.pdf>.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL:

https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL:

https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

16. 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; Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil [online]. 05.12.2013 [Zugriff: 27.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.

17. 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; Rilpivirin [online]. 05.07.2012 [Zugriff: 27.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.

18. 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; Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil [online]. 05.07.2012 [Zugriff: 27.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.

19. 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 [online]. 07.08.2014 [Zugriff: 27.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.

20. 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 [online]. 19.03.2015 [Zugriff: 27.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf.
21. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [online]. 13.05.2014. URL: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion.pdf.
22. Hoffmann C, Rockstroh JK (Ed). HIV 2014/15. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2014. URL: <https://hivbuch.files.wordpress.com/2011/12/hiv2014-15.pdf>.
23. Carr A, Hoy J, Pozniak A. The ethics of switch/simplify in antiretroviral trials: non-inferior or just inferior? PLoS Med 2012; 9(7): e1001240.
24. European Aids Clinical Society. Guidelines: version 8.0 [online]. 10.2015 [Zugriff: 19.07.2016]. URL: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf.
25. Rosenblum M, Deeks SG, Van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. PLoS One 2009; 4(9): e7196.
26. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
27. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection: draft [online]. 19.09.2013 [Zugriff: 13.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf.
28. Deutsche Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion: Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11.12.2015 [online]. 12.2015 [Zugriff: 22.07.2016]. URL: <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>.
29. Bristol-Myers Squibb, Gilead. Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
30. AbbVie. Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
31. Janssen. Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 10.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

32. Gilead. Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
33. Gilead. Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
34. ViiV Healthcare. Tivicay 50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
35. Bristol-Myers Squibb. Reyataz 150 mg/- 200 mg/- 300 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 01.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung: zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 2003 zur Bewertung der HIV-Resistenztestung gemäß §135 Abs.1 SGB V [online]. 06.05.2004 [Zugriff: 19.07.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-233/2004-05-06-Abschluss-HIV.pdf>.
37. Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of Stribild versus ritonavir-boosted atazanavir plus Truvada in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 19.07.2016]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01106586>.
38. Gilead Sciences. Study of the safety and efficacy of Stribild versus Atripla in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naïve adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2014 [Zugriff: 19.07.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00869557>.
39. Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of Stribild versus Atripla in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naïve adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.10.2015 [Zugriff: 19.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095796>.
40. Margot NA, Johnson A, Miller MD, Callebaut C. Characterization of HIV-1 resistance to tenofovir alafenamide in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(10): 5917-5924.
41. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 19.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf.
42. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. 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 Recomm Rep* 2008; 57(RR-10): 1-12.
43. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelmann RL. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-17): 1-19.

44. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-343.
45. Ware JE. User`s manual for the SF-36v2 health survey. Lincoln: QualityMetric; 2007.
46. Gilead Sciences. Pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) single tablet regimen (STR) in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adolescents and virologically suppressed children: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 29.04.2016 [Zugriff: 19.07.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854775>.
47. Gilead Sciences. Open-label safety study of E/C/F/TAF (Genvoya) in HIV-1 positive patients with mild to moderate renal impairment: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 21.01.2016 [Zugriff: 19.07.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01818596>.
48. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177(1): 40-47.
49. Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir Ther* 1998; 3(3): 139-145.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-25 [online]. 12.09.2013 [Zugriff: 18.09.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
51. Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
52. 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 [online]. 07.08.2014 [Zugriff: 21.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf.
53. 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 [online]. 19.03.2015 [Zugriff: 21.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_TrG.pdf.

54. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. Berlin: RKI; 2012. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/47_12.pdf?__blob=publicationFile.
55. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/45_13.pdf?__blob=publicationFile.
56. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. Berlin: RKI; 2014. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/44_14.pdf?__blob=publicationFile.
57. 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 [Poster]. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress; 15.-18.06.2011; Hannover, Deutschland.
58. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45_15.pdf?__blob=publicationFile.
59. 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.
60. 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.
61. 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]. CROI 2013; 03.-06.03.2013; Atlanta, USA.

Anhang A – Meta-Analyse zu AIDS-definierenden Ereignissen (Fragestellung 3)

FTC/TAF vs. Fortführung FTC/TDF
 AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

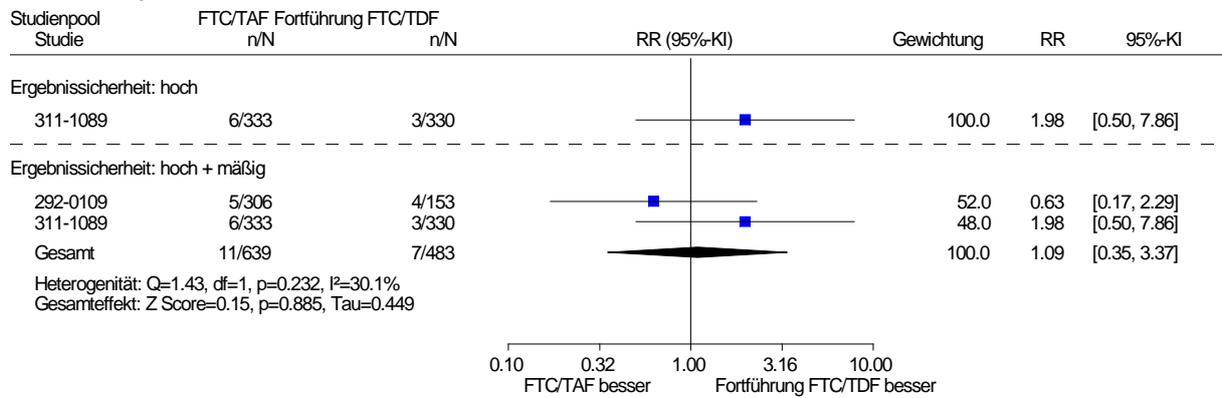


Abbildung 1: Meta-Analyse, AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) über die Studien 292-0109 und 311-1089, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner)

Anhang B – Ergebnisse zum Snapshot-Algorithmus (Fragestellung 3)

Tabelle 24: Ergebnisse (FDA-Snapshot-Algorithmus und HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie Kategorie	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Studie 292-0109 (Woche 48^b)				
Virologisches Ansprechen zu Woche 48				
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	959	932 (97,2)	477	444 (93,1)
Virologisches Versagen zu Woche 48				
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	959	10 (1,0)	477	6 (1,3)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund fehlender Wirkung	959	6 (0,6)	477	4 (0,8)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund fehlender Wirkung	959	1 (0,1)	477	0 (0)
Abbruch der Studienmedikation aus anderen Gründen ^c und letzter verfügbarer Wert der HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml	959	1 (0,1)	477	0 (0)
zusätzlich neue antiretrovirale Therapie	959	2 (0,2)	477	2 (0,4)
Keine virologischen Daten im Woche-48-Zeitfenster				
Abbruch der Studienmedikation wegen UE oder Tod	959	17 (1,8)	477	27 (5,7)
Abbruch der Studienmedikation aus anderen Gründen ^c und letzter verfügbarer Wert der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	959	10 (1,0)	477	6 (1,3)
fehlende Daten während des Zeitfensters unter Studienmedikation	959	7 (0,7)	477	20 (4,2)
fehlende Daten während des Zeitfensters unter Studienmedikation	959	0 (0)	477	1 (0,2)
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r				
b: Zeitfenster für Woche 48 war zwischen Tag 294 und 377 (inklusive)				
c: Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben wegen: Ermessen des Prüfarztes, Rücknahme der Einverständniserklärung, keine Daten in der Nachbeobachtungsphase (Lost to Follow-up), Nichteinhalten der Studienmedikation, Protokollverletzungen, Schwangerschaft und Studienabbruch durch den Sponsor				
ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 3)**C.1 – Studie 292-0109**

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 306 ^b	EVG/COBI/FTC/TDF N = 153 ^b
292-0109		
Gesamtrate UE	263 (85,9)	129 (84,3)
Augenerkrankungen	19 (6,2)	4 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	101 (33,0)	41 (26,8)
Diarrhoe	27 (8,8)	14 (9,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (11,8)	25 (16,3)
Fieber	9 (2,9)	8 (5,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	189 (61,8)	95 (62,1)
Bronchitis	17 (5,6)	10 (6,5)
Syphilis	14 (4,6)	14 (9,2)
Infektion der oberen Atemwege	51 (16,7)	18 (11,8)
Nasopharyngitis	18 (5,9)	10 (6,5)
Sinusitis	16 (5,2)	11 (7,2)
Pharyngitis	21 (6,9)	2 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	56 (18,3)	23 (15,0)
Untersuchungen	14 (4,6)	17 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32 (10,5)	7 (4,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	92 (30,1)	36 (23,5)
Arthralgie	17 (5,6)	5 (3,3)
Rueckenschmerzen	17 (5,6)	10 (6,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (3,3)	9 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	60 (19,6)	18 (11,8)
Kopfschmerz	24 (7,8)	5 (3,3)
Psychiatrische Erkrankungen	46 (15,0)	33 (21,6)
Angst	6 (2,0)	8 (5,2)
Depression	13 (4,2)	15 (9,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 306 ^b	EVG/COBI/FTC/TDF N = 153 ^b
292-0109		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	30 (9,8)	15 (9,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (5,2)	20 (13,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	66 (21,6)	23 (15,0)
Husten	25 (8,2)	7 (4,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	45 (14,7)	27 (17,6)
Gefaesserkrankungen	20 (6,5)	9 (5,9)
a: MedDRA-Version: 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: relevante Teilpopulation: STB-Stratum		
COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; STB: Stribild (Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TDF); TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

C.2 – Studie 311-1089

Tabelle 26: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	FTC/TAF N = 333	FTC/TDF N = 330
311-1089		
Gesamtrate UE	281 (84,4)	262 (79,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90 (27,0)	90 (27,3)
Diarrhoe	30 (9,0)	33 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41 (12,3)	46 (13,9)
Ermuedung	18 (5,4)	13 (3,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	166 (49,8)	153 (46,4)
Bronchitis	21 (6,3)	17 (5,2)
Infektion der oberen Atemwege	30 (9,0)	45 (13,6)
Nasopharyngitis	25 (7,5)	20 (6,1)
Sinusitis	12 (3,6)	22 (6,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (12,9)	24 (7,3)
Untersuchungen	26 (7,8)	15 (4,5)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	29 (8,7)	18 (5,5)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	84 (25,2)	73 (22,1)
Arthralgie	19 (5,7)	9 (2,7)
Rueckenschmerzen	21 (6,3)	15 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	58 (17,4)	40 (12,1)
Kopfschmerz	27 (8,1)	15 (4,5)
Psychiatrische Erkrankungen	27 (8,1)	31 (9,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (5,7)	16 (4,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (14,4)	43 (13,0)
Husten	21 (6,3)	16 (4,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	46 (13,8)	47 (14,2)
<p>a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden b: MedDRA-Version: 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 27: Häufige schwere UE der Grade 3 und 4^a (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^b vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^b)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	FTC/TAF N = 333	FTC/TDF N = 330
SOC^c		
PT^c		
311-1089		
Gesamtrate schwere UE	17 (5,1)	12 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,2)	1 (0,3)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ b: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden c: MedDRA-Version: 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	FTC/TAF N = 333	FTC/TDF N = 330
SOC^b		
PT^b		
311-1089		
Gesamtrate SUE	18 (5,4)	14 (4,2)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,2)	1 (0,3)
a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden b: MedDRA-Version: 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Oette, Mark	ja	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schafberger, Armin; Deutsche AIDS-Hilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?