

IQWiG-Berichte – Nr. 572

**Darunavir/Cobicistat/  
Emtricitabin/  
Tenofoviralfenamid  
(HIV-Infektion) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A17-48  
Version: 1.0  
Stand: 22.12.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

27.09.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-48

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:**

- Vanessa Voelskow
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Ulrike Seay

**Schlagwörter:** Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviralafenamid, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung, NCT02269917

**Keywords:** Darunavir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide, HIV Infections, Benefit Assessment, NCT02269917

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	9
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	9
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	9
<b>2.4 Fragestellung 2: therapienaive Jugendliche</b> .....	<b>10</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	10
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	10
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	10
<b>2.5 Fragestellung 3: vorbehandelte Erwachsene</b> .....	<b>11</b>
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.5.1.1 Eingeschlossene Studien.....	11
2.5.1.2 Studiencharakteristika.....	12
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	18
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	18
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial .....	19
2.5.2.3 Ergebnisse .....	20
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	24
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	24
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	24
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	27
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	28

<b>2.6 Fragestellung 4: vorbehandelte Jugendliche .....</b>	<b>29</b>
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	29
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	29
2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	29
2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	29
<b>2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung .....</b>	<b>30</b>
<b>2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....</b>	<b>31</b>
2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1) .....	31
2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	31
2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	31
2.8.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	31
2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	33
2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	34
2.8.2.3.2 Studienpool .....	34
2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	35
2.8.2.4.1 Studiendesign und Population.....	35
2.8.2.4.2 Verzerrungspotenzial .....	38
2.8.2.4.3 Ergebnisse .....	39
2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	42
2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	42
2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	42
2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	42
2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	42
2.8.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	43
2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	43
2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	43
2.8.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	43

2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	44
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	44
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie.....</b>	<b>45</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>45</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	45
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	45
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	45
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>49</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	50
3.2.2	Verbrauch .....	50
3.2.3	Kosten.....	50
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	50
3.2.6	Versorgungsanteile .....	50
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>50</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>52</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>52</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>53</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>54</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>57</b>
	<b>Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 3) .....</b>	<b>62</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DRV/COBI/FTC/TAF .....	3
Tabelle 3: DRV/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DRV/COBI/FTC/TAF .....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	16
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	17
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	19
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene).....	20
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	21
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	22
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	26
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	27
Tabelle 16: DRV/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	30
Tabelle 17: DRV/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	52
Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	53
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient .....	54
Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 2$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	62
Tabelle 21: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	64

Tabelle 22: Häufige Abbruch wegen UE (in der SOC und im PT $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	64
Tabelle 23: Häufige DAIDS Grad 3–4 (in der SOC und im PT $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) .....	65



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immune deficiency Syndrome
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ART	antiretrovirale Therapie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATV	Atazanavir
ATV/co	Atazanavir geboostert mit Cobicistat
ATV/r	Atazanavir geboostert mit Ritonavir
bPI	geboosterter Proteaseinhibitor
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD4	Cluster of Differentiation 4
COBI	Cobicistat
DAIDS	Division of AIDS
DRV	Darunavir
DRV/co	Darunavir geboostert mit Cobicistat
DRV/COBI/FTC/TAF	Wirkstoffkombination aus Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid
DRV/r	Darunavir geboostert mit Ritonavir
DTG	Dolutegravir
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR <sub>CG</sub>	glomeruläre Filtrationsrate gemäß der Cockcroft-Gault-Formel
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
FTC/TDF	Wirkstoffkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HLA	Human Leukocyte Antigen (humanes Leukozyten-Antigen)
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir geboostert mit Ritonavir

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen
MRC	Maraviroc
NRTI	nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PI	Proteaseinhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofoviridisoproxil
TLOVR	Time to Loss of Virologic Response (Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens)
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
3TC	Lamivudin

## **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 des Wirkstoffs Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.09.2017 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 der Dossierbewertung 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](http://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

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

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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 des Wirkstoffs Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.09.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

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

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

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

Fragestellung <sup>a</sup>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	therapienaive Erwachsene	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nucleosidanaloga / Nucleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	therapienaive Jugendliche <sup>c</sup>	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nucleosidanaloga / Nucleotidanaloga (Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
3	vorbehandelte Erwachsene	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen <sup>d</sup>
4	vorbehandelte Jugendliche <sup>c</sup>	

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

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

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

## **Ergebnisse**

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

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

### **Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene**

#### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

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

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

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

#### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie EMERALD***

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

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

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

- Gesamtmortalität

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

#### *Morbidität*

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

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

- gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

#### *Nebenwirkungen*

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

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

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

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

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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



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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Jugendliche <sup>b</sup>	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
3	vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation)	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
	vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)		Zusatznutzen nicht belegt
4	vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup>		Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg  
c: Im Anwendungsgebiet HIV-Infektion kommt eine nicht medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.  
COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DRV/COBI/FTC/TAF

Fragestellung <sup>a</sup>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	therapienaive Erwachsene	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	therapienaive Jugendliche <sup>c</sup>	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
3	vorbehandelte Erwachsene	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen <sup>d</sup>
4	vorbehandelte Jugendliche <sup>c</sup>	

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

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (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**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DRV/COBI/FTC/TAF (Stand zum 07.08.2017)
- bibliografische Recherche zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 02.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 07.08.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 09.10.2017)

Der pU hat in seinem Dossier keine relevante Studie zur Fragestellung 1 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen legt der pU keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für Fragestellung 1 keine Daten vorlegt.

## **2.4 Fragestellung 2: therapienaive Jugendliche**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DRV/COBI/FTC/TAF (Stand zum 07.08.2017)
- bibliografische Recherche zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 02.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 07.08.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 09.10.2017)

Der pU hat in seinem Dossier keine relevante Studie zur Fragestellung 2 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven HIV-1-infizierten Jugendlichen legt der pU keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven HIV-1-infizierten Jugendlichen keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für Fragestellung 2 keine Daten vorlegt.

## 2.5 Fragestellung 3: vorbehandelte Erwachsene

### 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DRV/COBI/FTC/TAF (Stand zum 07.08.2017)
- bibliografische Recherche zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 02.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 07.08.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 09.10.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### 2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
TMC114IFD3013 (EMERALD <sup>c</sup> )	nein	ja	nein

a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt.  
ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboosterter Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Erwachsenen besteht aus der Studie EMERALD. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

Die Studie EMERALD hat vorrangig vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ohne Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) eingeschlossen und wird für Aussagen zu dieser Patientengruppe herangezogen (für eine ausführliche Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.1). Für

vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Umstellungsindikation liegt keine Studie vor.

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

### **2.5.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
EMERALD	RCT, offen, parallel	antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene <sup>c, d</sup> (≥ 18 Jahre) mit einer stabilen ART für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate und einer HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml <sup>e</sup> vor und beim Screening und einer eGFR <sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DRV/COBI/FTC/TAF (N = 766)<sup>f</sup></li> <li>▪ Fortführung der bisherigen Therapie bestehend aus: 1 bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (N = 383)<sup>f</sup> davon erhielten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>□ DRV/r + FTC/TDF (n = 202)</li> <li>□ DRV/co + FTC/TDF (n = 64)</li> <li>□ ATV/r + FTC/TDF (n = 81)</li> <li>□ ATV/co + FTC/TDF (n = 1)</li> <li>□ LPV/r + FTC/TDF (n = 30)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn</li> <li>▪ Behandlung: 48 Wochen (danach 1-armige Extensionsphase)</li> <li>▪ Beobachtung: 30 Tage (± 7) bei andauerndem UE zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite, 2 Tage bei vorzeitigem Abbruch ohne andauerndes UE</li> </ul>	106 Studienzentren in: Belgien, Frankreich, Kanada, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich  04/2015–laufend (Datenschnitt Woche 48: 24.02.2017)	primär: virologischer Rebound zu Woche 48  sekundär: Mortalität, Morbidität, UE
<p>a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  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: vorbehandelt mit 1 bPI (DRV/r, DRV/co, ATV/r, ATV/co oder LPV/r) in Kombination mit FTC/TDF für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate vor Screening  d: stratifiziert nach dem bPI bei Screening unterteilt in 3 Kategorien (DRV/r oder DRV/co, ATV/r oder ATV/co und LPV/r)  e: für mindestens 2 Monate vor dem Screening; erlaubt war eine einmalig ausreißende Messung zwischen ≥ 50 und &lt; 200 Kopien/ml, vorausgesetzt eine darauffolgende Messung betrug &lt; 50 Kopien/ml vor dem Screening  f: Sowohl der DRV/COBI/FTC/TAF-Arm als auch der komplette Arm mit Fortführung der bisherigen Therapie sind für die Bewertung relevant. In den nächsten Tabellen werden die beiden Arme als DRV/COBI/FTC/TAF vs. 1 bPI + FTC/TDF bezeichnet. 3 der 766 randomisierten Patientinnen und Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm und 5 der 383 randomisierten Patientinnen und Patienten im Arm mit Fortführung der bisherigen Therapie brachen die Studie ab bevor sie ihre 1. Studienmedikation erhielten.</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; eGFR<sub>CG</sub>: glomeruläre Filtrationsrate gemäß der Cockcroft-Gault-Formel; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl behandelter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:  
DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
EMERALD	DRV 800 mg/ COBI 150 mg/ FTC 200 mg/ TAF 10 mg (Fixkombination), oral, 1-mal täglich zu etwa derselben Tageszeit	Fortführung der bisherigen Therapie bestehend aus 1 bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF, Dosierung und Anwendung gemäß der jeweiligen lokalen Fachinformationen	<p><b>Vorbereitung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>vorbehandelt mit 1 bPI (DRV/r, DRV/co, ATV/r, ATV/co oder LPV/r) in Kombination mit FTC/TDF für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate vor dem Screening</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nach klinischer Maßgabe und unter Beachtung der Angaben in den lokalen Fachinformationen der jeweiligen Studienmedikationen</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>keine anderen HIV-1-ARV-Therapien</li> <li>die in den aktuellen lokalen Fachinformationen der jeweiligen Studienmedikationen als nicht erlaubte Begleitmedikationen aufgelisteten Wirkstoffe</li> </ul>
<p>a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r ARV: antiretroviral; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus</p>			

Bei der Studie EMERALD handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie an vorbehandelten HIV-1-infizierten Patientinnen und Patienten. In die Studie wurden virologisch supprimierte (HIV-1-Ribonukleinsäure[RNA]-Viruslast < 50 Kopien/ml) Erwachsene eingeschlossen, die zuvor für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate mit einem Therapieregime aus 1 geboostertem Proteaseinhibitor (bPI) (bestehend aus Darunavir geboostert mit Ritonavir [DRV/r], Darunavir geboostert mit Cobicistat [DRV/co], Atazanavir geboostert mit Ritonavir [ATV/r], Atazanavir geboostert mit Cobicistat [ATV/co] oder Lopinavir geboostert mit Ritonavir [LPV/r]) und der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) behandelt worden waren.

Die Patientinnen und Patienten (N = 1149) wurden im Verhältnis 2:1 entweder in den DRV/COBI/FTC/TAF-Arm (N = 766) oder in den Arm mit Fortführung der bisherigen Therapie (N = 383) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem in der bisherigen Therapie verabreichten Proteaseinhibitor (PI) (DRV, ATV oder LPV).

An der Studiendurchführung waren 106 Studienzentren in 9 Ländern beteiligt, etwa die Hälfte dieser Zentren lag in den USA (etwa 43 %) oder Kanada (etwa 6 %) und die andere Hälfte in



Europa. Die Behandlungsdauer betrug für die vergleichende Phase 48 Wochen. Danach hatten die Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit, in der Extensionsphase auf die Therapie mit DRV/COBI/FTC/TAF umzustellen.

Die Studienmedikation wurde jeweils gemäß den lokalen Fachinformationen angewendet. Die Dosierung und Anwendung war dabei konform mit dem deutschen Zulassungsstatus. Gemäß der Fachinformationen der in der Studie verabreichten Wirkstoffe sollten keine Resistenzen gegen die Studienmedikation vorliegen. Da nahezu alle Patientinnen und Patienten (98 %) zu Studienbeginn bereits seit mindestens 2 Monaten virologisch supprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und diese Supprimierung über den gesamten Studienzeitraum erhalten blieb, ist davon auszugehen, dass sie keine relevanten Resistenzen gegenüber einen der Wirkstoffe aufwiesen (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.1).

Der primäre Endpunkt der Studie war der virologische Rebound. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in dieser Studie nicht erhoben.

Auf Basis der inhaltlichen Prüfung der untersuchten Patientenpopulation lässt sich feststellen, dass in die Studie EMERALD überwiegend Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen [siehe Abschnitt 2.8.2.4.1]) vorlag. Zwar ist unklar, ob in die Studie auch ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten wäre die Fortführung der bestehenden Therapie mit 1 bPI+ FTC/TDF nicht sinnvoll und entspräche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der mögliche Anteil dieser Patientinnen und Patienten wird jedoch als so gering eingeschätzt, dass dies die Aussagekraft der Studie EMERALD für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation nicht infrage stellt.

Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wird das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studie EMERALD als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA angesehen (eine individuelle antiretrovirale Therapie [ART] 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).

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:  
DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF	bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF
<b>Charakteristika</b>		
<b>Kategorie</b>		
<b>EMERALD</b>	N <sup>b</sup> = 766	N <sup>b</sup> = 383
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (11)	45 (11)
Geschlecht [w / m], %	18 / 82	17 / 83
Zeit seit HIV-Diagnose [Jahre], MW (SD)	11,8 (8,4)	11,3 (8,2)
Zeit seit 1. ARV-Therapie [Jahre], MW (SD)	8,8 (6,8)	8,5 (6,5)
HIV-Krankheitsstatus gemäß WHO-Klassifizierung <sup>c</sup> , n (%)		
1 (asymptomatisch)	522 (68,4)	255 (67,5)
2 (milde Symptome)	96 (12,6)	51 (13,5)
3 (fortgeschrittene Symptome)	66 (8,7)	36 (9,5)
4 (schwere Symptome / AIDS)	79 (10,4)	36 (9,5)
HIV-1-RNA-Viruslast zu Baseline, n (%)		
< 50 Kopien/ml	747 (97,9)	371 (98,1)
≥ 50 Kopien/ml <sup>d</sup>	16 (2,1)	7 (1,9)
CD4 Zellzahl/mm <sup>3</sup> zu Baseline, n (%)		
< 350 Zellen/mm <sup>3</sup>	70 (9,2)	46 (12,2)
≥ 350 Zellen/mm <sup>3</sup>	693 (90,8)	332 (87,8)
Ethnie, n (%)		
weiß	573 (75,1)	282 (74,6)
andere	184 (24,1)	94 (24,9)
unbekannt	6 (0,8)	2 (0,5)
eGFR <sub>CG</sub> [ml/min], MW (SD)	107,5 (30,6)	107,0 (30,3)
Therapieabbruch, n (%)	34 (4,5)	20 (5,3)
Studienabbruch, n (%)	32 (4,2)	18 (4,8)
<p>a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen- und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant  c: Diese Angaben spiegeln den jemals eingetretenen schwersten Krankheitsstatus wider und nicht unbedingt den Krankheitsstatus zu Studienbeginn.  d: 23 Patientinnen und Patienten mit einer Screening-HIV-1-RNA-Viruslast von &lt; 50 Kopien/ml wiesen zu Studienbeginn eine Viruslast ≥ 50 Kopien/ml auf.</p> <p>AIDS: Acquired Immune deficiency Syndrome; ARV: antiretroviral; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboosteter Proteaseinhibitor; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; eGFR<sub>CG</sub>: glomeruläre Filtrationsrate gemäß der Cockcroft-Gault-Formel; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Die Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Armen DRV/COBI/FTC/TAF und bPI + FTC/TDF vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 45 Jahre alt, zu einem deutlich überwiegenen Anteil (etwa 82 %) männlich und weiß (etwa 75 %). Die HIV-1-Diagnose lag bei ihnen zu Studienbeginn im Durchschnitt etwa 12 Jahre zurück, während sie durchschnittlich etwa 9 Jahre vor Studienbeginn ihre 1. ART erhielten. Fast alle Patientinnen und Patienten waren zu Studienbeginn virologisch supprimiert (HIV-1-RNA-Viruslast von < 50 Kopien/ml). Patientinnen und Patienten, bei denen Hinweise auf eine Lebererkrankung einschließlich Hepatitis-Koinfektion bestanden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMERALD	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  
 ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die eingeschlossene EMERALD-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.5.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

## 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

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

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Acquired Immune deficiency Syndrome(AIDS)-definierende Ereignisse (Weltgesundheitsorganisation [WHO]-Klasse-4-Ereignisse)
  - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen und Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UE (SUE)
  - Abbruch wegen UE
  - schwere UE (Division of AIDS [DAIDS] Grad 3–4)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (System Organ Class [SOC])
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)
  - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) einerseits weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Erkrankungen des Nervensystems schloss er andererseits nicht in seine Bewertung ein.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse-4-Ereignisse)	Virologisches Ansprechen (Snapshot) <sup>b</sup>	CD4-Zellzahl <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (DAIDS Grad 3–4)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erkrankungen des Nervensystems	
EMERALD	ja	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  
b: Das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.  
c: Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben.

AIDS: Acquired Immune deficiency Syndrome; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboosteter Proteaseinhibitor; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; DAIDS: Division of AIDS; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation

### 2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Studien-ebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse-4-Ereignisse)	Virologisches Ansprechen (Snapshot) <sup>b</sup>	CD4-Zellzahl <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (DAIDS Grad 3–4)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erkrankungen des Nervensystems
EMERALD	N	N	N	N	N	– <sup>c</sup>	N	H <sup>d</sup>	N	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>

a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  
b: Das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.  
c: Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben.  
d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

AIDS: Acquired Immune deficiency Syndrome; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; DAIDS: Division of AIDS; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; H: hoch; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse-4-Ereignisse), virologisches Ansprechen, CD4-Zellzahl, SUE und schwere UE (DAIDS Grad 3–4) wird als niedrig eingeschätzt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE sowie für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Erkrankungen des Nervensystems wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der subjektiven Erhebung bei fehlender Verblindung als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE stimmt dies mit der Einschätzung des pU überein. Die Endpunkte zu den spezifischen UE schließt der pU nicht in seine Bewertung ein und macht für sie deshalb keine Angabe zum Verzerrungspotenzial.

### 2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von DRV/COBI/FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	DRV/COBI/FTC/TAF		bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF		DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>EMERALD</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	763	0 (0)	378	0 (0)	n. b.
<b>Morbidität</b>					
AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse 4)	763	0 (0)	378	0 (0)	n. b.
Ergänzend: Surrogatendpunkt Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) <sup>b</sup>					
Snapshot	763	724 (94,9)	378	354 (93,7)	1,01 [0,98; 1,05]; 0,420 <sup>c</sup>
TLOVR (Sensitivitätsanalyse)	763	715 (93,7)	378	351 (92,9)	1,01 [0,98; 1,04] <sup>d</sup> ; 0,625 <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	763	624 (81,8)	378	310 (82,0)	–
SUE	763	34 (4,5)	378	18 (4,8)	0,94 [0,54; 1,63]; 0,866 <sup>c</sup>
schwere UE (DAIDS Grad 3–4)	763	51 (6,7)	378	30 (7,9)	0,84 [0,55; 1,30]; 0,454 <sup>c</sup>
Abbruch wegen UE	763	10 (1,3)	378	4 (1,1) <sup>e</sup>	1,24 [0,39; 3,92]; 0,745 <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	763	204 (26,7)	378	75 (19,8)	1,35 [1,07; 1,70]; 0,011 <sup>c</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	763	116 (15,2)	378	38 (10,1)	1,51 [1,07; 2,14]; 0,017 <sup>c</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	763	116 (15,2)	378	35 (9,3)	1,64 [1,15; 2,35]; 0,005 <sup>c</sup>
a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r					
b: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus und TLOVR-Analyse					
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3])					
d: eigene Berechnung, Effekt und KI (asymptotisch)					
e: Diskrepanz zur Angabe in Modul 4 A des pU, dass 5 Patientinnen und Patienten die Therapie wegen UE abbrechen.					
AIDS: Acquired Immune deficiency Syndrome; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DAIDS: Division of AIDS; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	DRV/COBI/FTC/TAF			bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF			DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF
	Endpunktkategorie	N <sup>b</sup>	Werte	N <sup>b</sup>	Werte	Werte	MD <sup>c</sup>
Endpunkt		Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW <sup>c</sup> (SE)		Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW <sup>c</sup> (SE)	[95 %-KI]; p-Wert
<b>EMERALD</b>							
<b>Morbidity</b>							
Ergänzend:	763	653,3	18,69	378	641,7	4,91	13,78
Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )		(251,78)	(7,22)		(255,59)	(9,07)	[-4,89; 32,45]; 0,148
a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r							
b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen- und Patientenzahlen basieren.							
c: Veränderung zum Ausgangswert; ANCOVA mit Kovariablen Baselinewert CD4-Zellzahl, bPI bei Screening und Behandlung; fehlende Werte wegen Abbruch mittels Baselinewert, intermittierende Werte mittels LOCF ersetzt; longitudinales Modell (MMRM) liefert vergleichbare Ergebnisse (MD: 13,69; 95 %-KI: [-4,98; 32,36]; p = 0,150)							
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboosteter Proteaseinhibitor; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; vs.: versus							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtmortality, AIDS-definierende Ereignisse, SUE und schwere UE (DAIDS Grad 3–4) maximal Hinweise und für den Endpunkt Abbruch wegen UE sowie für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes als auch Erkrankungen des Nervensystems aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortality

### Gesamtmortality

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.



## **Morbidität**

### ***AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse-4-Ereignisse), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl***

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUE, schwere UE (DAIDS Grad 3–4) und Abbruch wegen UE***

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (DAIDS Grad 3–4) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Spezifische UE***

#### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF. Das Ausmaß des höheren Schadens von DRV/COBI/FTC/TAF ist für diese nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen dabei nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen

Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese spezifischen UE nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

#### **2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Region (Europa / Nordamerika)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Auf Basis dieser Methodik ergeben sich in der Studie EMERALD keine relevanten Subgruppenergebnisse.

#### **2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

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**

Die in Abschnitt 2.5.2 präsentierte Datenlage ergibt für DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit 1 bPI + FTC/TDF einen Anhaltspunkt für einen

höheren Schaden für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems. Dieser Endpunkt wird der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, weil die in diesen Endpunkt eingehenden UE im Abgleich mit den häufigen UE überwiegend als nicht schwerwiegend eingeordnet werden. Ausgehend von diesem Ergebnis wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt	DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
AIDS-definierende Ereignisse  ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen  Snapshot  CD4-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	0 % vs. 0 % RR: n. b.  94,9 % vs. 93,7 % RR: 1,01 [0,98; 1,05]; p = 0,420  18,69 vs. 4,91 MD: 13,78 [-4,89; 32,45]; p = 0,148	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht.		
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	4,5 % vs. 4,8 % RR: 0,94 [0,54; 1,63]; p = 0,866	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (DAIDS Grad 3–4)	6,7 % vs. 7,9 % RR: 0,84 [0,55; 1,30]; p = 0,454	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	1,3 % vs. 1,1 % RR: 1,24 [0,39; 3,92]; p = 0,745	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26,7 % vs. 19,8 % RR: 1,35 [1,07; 1,70]; RR: 0,74 [0,59; 0,93] <sup>d</sup> ; p = 0,011	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>e</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15,2 % vs. 10,1 % RR: 1,51 [1,07; 2,14]; RR: 0,66 [0,47; 0,93] <sup>d</sup> ; p = 0,017	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	15,2 % vs. 9,3 % RR: 1,64 [1,15; 2,35]; RR: 0,61 [0,43; 0,87] <sup>d</sup> ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens  e: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>AIDS: Acquired Immune deficiency Syndrome; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; DAIDS: Division of AIDS; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz (Veränderung Studienbeginn zu Woche 48); LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; vs.: versus</p>		

### 2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erkrankungen des Nervensystems: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>
Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Ergebnisse vor. Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden in der eingeschlossenen EMERALD-Studie nicht untersucht.	
a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil	

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

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene mit Umstellungsindikation legt der pU keine Daten vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

### TMC114IFD3013 (EMERALD)

Janssen R&D Ireland. A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.10.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003052-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31).

Janssen R&D Ireland. Study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) regimen versus boosted protease inhibitor (bPI) along with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) regimen in virologically-suppressed, HIV-1 infected participants: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.10.2017 [Zugriff: 13.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917>.

Janssen Research & Development. A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects: study TMC114IFD3013 (EMERALD); clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen Research & Development. A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects: study TMC114IFD3013 (EMERALD); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

## **2.6 Fragestellung 4: vorbehandelte Jugendliche**

### **2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DRV/COBI/FTC/TAF (Stand zum 07.08.2017)
- bibliografische Recherche zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 02.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 07.08.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DRV/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 09.10.2017)

Der pU hat in seinem Dossier keine relevante Studie zur Fragestellung 4 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen legt der pU keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

### **2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für Fragestellung 4 keine Daten vorlegt.

## 2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: DRV/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Jugendliche <sup>b</sup>	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
3	vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation)	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
	vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)		Zusatznutzen nicht belegt
4	vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup>		Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg  
c: Im Anwendungsgebiet HIV-Infektion kommt eine nicht medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.  
COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle 4 Fragestellungen einen Zusatznutzen oder größeren Schaden als nicht belegt ansieht. Darüber hinaus unterscheidet der pU nicht zwischen vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen mit und ohne Umstellungsindikation.

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.

Der pU folgt bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

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

#### **2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

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

#### **Fragestellung und Einschlusskriterien**

Die übergeordnete Fragestellung des pU ist die Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF in der Therapie einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung sollen RCT herangezogen werden.

Innerhalb des Anwendungsgebietes unterscheidet der pU zwischen 4 Teilpopulationen (Teilpopulation A1 bis A4) und stellt ihnen jeweils die zugehörige in Abschnitt 2.2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie gegenüber (siehe Tabelle 4). Dabei entsprechen die Teilpopulationen A1, A2, A3 und A4 den Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die vom pU genannten Ein- und Ausschlusskriterien sind jeweils den Fragestellungen angemessen.

#### **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.

Die Kommentierung bezieht sich in diesem Abschnitt nur auf vorbehandelte Erwachsene (Fragestellung 3), da der pU nur für diese Patientinnen und Patienten Daten vorlegt.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

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

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, die von ihm eingeschlossene RCT gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Diese Angabe ist zutreffend.

#### ***Patientencharakteristika***

Der pU führt die Merkmale auf, anhand derer er die Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie EMERALD charakterisiert. Diese Merkmale gewährleisten eine ausführliche Charakterisierung der Studienpopulation. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind.

#### ***Endpunkte***

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) die von ihm betrachteten Endpunkte und stellt aus seiner Sicht ihre Patientenrelevanz dar.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.8.2.4.3 erläutert.

### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

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

#### **Effektmaße**

Der pU präsentiert für dichotome Endpunkte für den Vergleich der Behandlungsgruppen die Effektmaße relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) sowie p-Werte für den Gruppenvergleich basierend auf dem Chi-Quadrat-Test und Fishers exaktem Test. Für stetige Endpunkte berechnet der pU Mittelwertdifferenzen basierend auf Kovarianzanalysen (ANCOVA) bzw. gemischten Modelle für wiederholte Messungen (MMRM). Dieser

Methodik wird im Wesentlichen gefolgt. Für dichotome Endpunkte wurden p-Werte gemäß der Methodik des Instituts neu berechnet (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [3]).

### **Metaanalysen**

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

### **Sensitivitätsanalysen**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen. Für den Endpunkt virologisches Ansprechen führt der pU neben der Hauptanalyse basierend auf dem Snapshot-Algorithmus der Food and Drug Administration (FDA) mit Schwellenwert 50 Kopien/ml Sensitivitätsanalysen mit alternativen Schwellenwerten (20 und 200 Kopien/ml) sowie eine alternative Ersetzung fehlender Werte mittels Time to Loss of Virologic Response (TLOVR)-Analyse durch. Dieses Vorgehen ist für die vorliegende Datensituation sachgerecht.

### **Subgruppen / Effektmodifikatoren**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU gibt an, Interaktionstests durch Berücksichtigung entsprechender Interaktionsterme in den verwendeten statistischen Modellen durchzuführen. Bei einem p-Wert von  $< 0,05$  geht der pU von einer belegten Effektmodifikation aus. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt. Aus Angaben in den Fußnoten der Ergebnistabellen des pU geht hervor, dass die p-Werte für dichotome Endpunkte auf einem logistischen Regressionsmodell und damit auf dem Effektmaß OR basieren. Da die p-Werte der relevanten Interaktionstests jedoch hinreichend weit entfernt vom Schwellenwert 0,05 sind, wird davon ausgegangen, dass entsprechende Interaktionstests basierend auf dem primär relevanten Effektmaß RR nicht zu qualitativ unterschiedlichen Ergebnissen führen würden.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.8.2.4.3 kommentiert.

### **Indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### **2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird 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.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis 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 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 durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [9,10].

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

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 wurde neben der für vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 3) eingeschlossenen Studie EMERALD keine zusätzliche geeignete Studie identifiziert.

### **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, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Die Kommentierung bezieht sich in diesem Abschnitt nur auf vorbehandelte Erwachsene (Fragestellung 3), da der pU nur für diese Patientinnen und Patienten Daten vorlegt.

Für vorbehandelte Erwachsene legt der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF die Studie EMERALD vor. In dieser RCT wurde DRV/COBI/FTC/TAF mit dem Fortführen der bisherigen antiretroviralen Therapie bestehend aus 1 bPI (DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r) plus FTC/TDF bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen verglichen. Dem pU wird hinsichtlich der Relevanz der Studie EMERALD gefolgt.

Allerdings wird die Studie EMERALD ausschließlich zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen (für eine ausführliche Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.1). Für Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation legt der pU keine Studie vor.

## **2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

### **2.8.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zur Patientenpopulation der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers. Die Kommentierung bezieht sich in diesem Abschnitt nur auf Fragestellung 3, da der pU für alle anderen Fragestellungen keine Daten vorlegt (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.6).

#### **Studiendesign und Population**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Erwachsenen, schließt der pU die RCT EMERALD ein, in der DRV/COBI/FTC/TAF mit dem Fortführen der bisherigen Therapie (1 bPI + FTC/TDF) verglichen wurde. Der pU beschreibt das Studiendesign und die Population korrekt und hinreichend ausführlich. Eine Beschreibung der Studie EMERALD ist den Abschnitten 2.5.1.1 und 2.5.1.2 zu entnehmen.

#### **Kommentar zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie EMERALD**

In die Studie EMERALD wurden virussupprimierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate mit einem Therapieregime aus 1 bPI (bestehend aus DRV/r, DRV/co, ATV/r, ATV/co oder LPV/r) und der Wirkstoffkombination FTC/TDF behandelt wurden. Diese Patientinnen und Patienten wurden entweder in den DRV/COBI/FTC/TAF-Arm oder in den Arm mit Fortführung der bisherigen Therapie randomisiert. In Modul 4 A führt der pU aus, in der Studie sei die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie – eine individuelle ART – für vorbehandelte Erwachsene in Teilen abgebildet. Die Studie EMERALD sei geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für diejenigen Patientinnen und Patienten nachzuweisen, für die eine Therapie aus 1 bPI plus FTC/TDF die patientenindividuelle ART darstellt. In den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.1 des Moduls 4 A äußert er, dass unklar bleibe, ob bei den Patientinnen und Patienten

in der EMERALD-Studie eine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag. Eine Diskussion zum Vorliegen einer Umstellungsindikation anhand der Studienergebnisse geht dieser Überlegung im Dossier des pU nicht voraus. Er zieht die Studie zur Bewertung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation der vorbehandelten Erwachsenen (Fragestellung 3) heran, ohne zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Umstellungsindikation zu unterscheiden.

Nur unter der Voraussetzung, dass bei den Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD keine Umstellungsindikation vorlag, wird das Fortführen der bisherigen Therapie im Vergleichsarm als adäquate Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle ART) angesehen. Ob eine Umstellungsindikation vorliegt oder nicht, wird insbesondere aus virologischen Gründen und aufgrund von Nebenwirkungen abgeleitet (z. B. [6]). Dies geht auch aus der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hervor, der als Gründe für einen Therapiewechsel insbesondere virologisches Versagen sowie Nebenwirkungen anführt (siehe Abschnitt 2.2). Demzufolge werden nachfolgend für die Überprüfung der Eignung der Studie EMERALD die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten insbesondere hinsichtlich ihres virologischen Ansprechens / Versagens zu Studienbeginn und hinsichtlich aufgetretener Nebenwirkungen vor Studienbeginn betrachtet. Eine solche Betrachtung der Studienpopulation erfolgte durch den pU nicht.

#### ***Virologisches Ansprechen / Versagen***

Die Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD mussten zum Zeitpunkt des Screenings über mindestens 6 konsekutive Monate unter einer stabilen ART stehen und mindestens 2 Monate vor dem Screening virologisch supprimiert gewesen sein ( $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml). Eine einmalig ausreißende Messung zwischen  $\geq 50$  und  $< 200$  Kopien/ml war nur dann erlaubt, wenn eine darauffolgende Messung vor dem Screening wieder  $< 50$  Kopien/ml betrug. Solche Ausreißer entsprechen den Kriterien eines sogenannten „Blip“. Dieser in niedrigen Bereichen liegende Anstieg der Viruslast ist meist intermittierend und ist nicht zwangsläufig mit Therapieversagen und Resistenzentwicklung verbunden [6]. Zudem wiesen nur etwa 4 % der Studienpopulation zu Studienbeginn eine Viruslast  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml auf. Insgesamt gibt es keinen Hinweis darauf, dass die in die EMERALD-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine virologisch bedingte Umstellungsindikation hatten.

#### ***Nebenwirkungen***

Die Patientinnen und Patienten in der Studie EMERALD erhielten zu Studienbeginn seit mindestens 6 aufeinanderfolgenden Monaten unverändert die ART, die nach Randomisierung im Kontrollarm fortgesetzt wurde. Im Verlauf der Studie EMERALD (bis Woche 48) brach in beiden Armen ein vergleichbarer und nur geringer Anteil von jeweils etwa 5 % der Patientinnen und Patienten die Studie oder Therapie ab. Nebenwirkungen waren in der Studie EMERALD generell nicht häufig (siehe Tabelle 20). Folglich ist nicht davon auszugehen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ( $> 20$  %) zu Studienbeginn

eine Umstellungsindikation wegen Nebenwirkungen vorlag. Die Gesamtpopulation der in die EMERALD-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kann somit auch nach Betrachtung von Nebenwirkungsaspekten zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Die Unsicherheit darüber, ob die 5 % der Patientinnen und Patienten, die die Studie oder Therapie vorzeitig abbrachen, mit Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen in die Studie eingeschlossen wurden, ist vernachlässigbar.

Es ist dennoch fraglich, inwiefern eine Umstellung einer ART ohne medizinische Notwendigkeit praxisrelevant und medizinisch sinnvoll ist. Ein Therapiewechsel in der Versorgungspraxis ist insbesondere notwendig bei virologischem Versagen oder beim Auftreten von Nebenwirkungen, also dann, wenn eine Umstellungsindikation vorliegt (siehe beispielsweise [6,7]). Dies ist vor allem dadurch begründet, dass ein Therapiewechsel auch mit Nachteilen für die Patientinnen und Patienten verbunden sein kann. Beispielsweise kann es zu einem Verlust des virologischen Ansprechens kommen [7], oder Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen können zunehmen [8].

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die in die EMERALD-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation waren. Daher wird dem pU bezogen auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle ART operationalisiert als Fortführen einer bisherigen ART) gefolgt. Allerdings wird die Bewertung auf vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ohne Umstellungsindikation eingeschränkt. Zwar ist unklar, ob in die Studie auch ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten wäre die Fortführung der bestehenden Therapie mit 1 bPI+ FTC/TDF nicht sinnvoll und entspräche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der mögliche Anteil dieser Patientinnen und Patienten wird jedoch als so gering eingeschätzt, dass dies die Aussagekraft der Studie EMERALD für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation nicht infrage stellt.

Die Studie EMERALD umfasst nicht die komplette Population der vorbehandelten Erwachsenen, sondern lediglich diejenigen, für die die Fortführung der bisherigen Therapie die individuelle ART darstellt. Somit kann ein etwaiger Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der Studie EMERALD nur für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation abgeleitet werden.

### **Resistenzen**

Gemäß den Fachinformationen der in der Studie eingesetzten Wirkstoffe sollen keine Resistenzen gegenüber den jeweiligen Wirkstoffen beziehungsweise Wirkstoffklassen vorliegen [5,11-16]. In die EMERALD-Studie wurden nur solche Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen kein Versagen einer DRV-Therapie vorausgegangen war. Sofern verfügbar, war die Dokumentation einer historischen DRV-Resistenz-assoziierten Mutation

ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Auf Resistenzen gegenüber einem ausschließlich im Vergleichsarm angewendeten Wirkstoff wurden die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer vor Einschluss nicht geprüft.

Dieses Vorgehen ist adäquat. Da nahezu alle Patientinnen und Patienten (98 %) zu Studienbeginn bereits seit mindestens 2 Monaten virologisch supprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), und diese Supprimierung über den gesamten Studienzeitraum erhalten blieb, ist davon auszugehen, dass sie keine relevanten Resistenzen gegenüber einen der Wirkstoffe aufwiesen. So wird angenommen, dass der Einsatz der Wirkstoffe in diesem Punkt jeweils zulassungskonform war.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU geht davon aus, dass die Übertragbarkeit der EMERALD-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ohne Einschränkung gegeben ist. Der pU argumentiert, dass mit etwa 75 % der überwiegende Anteil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung war und somit die in Deutschland vorherrschende Abstammung widerspiegeln. Er führt außerdem an, dass die Studie mit einem Männeranteil von 82 % im Hinblick auf die Geschlechterverteilung uneingeschränkt auf Deutschland übertragbar sei und referenziert dazu Erhebungen des Robert Koch-Instituts (RKI) [17,18]. Auch hinsichtlich des Altersspektrums sei wieder unter Berufung auf die Daten des RKI [17] davon auszugehen, dass die Studienergebnisse auf die Population der vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen in Deutschland übertragbar sind. Die Patientinnen und Patienten in der EMERALD-Studie seien zwar im Vergleich mit den Daten des RKI bei Erstdiagnose im Mittel etwa 7 Jahre älter gewesen. Dieser Unterschied lasse sich jedoch dadurch erklären, dass es sich in der Studie nicht um neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten handelt, sondern um vorbehandelte, die im Durchschnitt bereits 11,6 Jahre vor Studieneinschluss ihre HIV-1-Diagnose und im Mittel seit 8,7 Jahren eine ART erhalten hatten. Auch führt der pU an, dass alle in der Studie angewendeten Wirkstoffe in Deutschland zur Behandlung der HIV-1-Infektion zugelassen seien [11-15] und hebt hervor, dass die Dosierung der Wirkstoffe in allen beteiligten Ländern der für Deutschland gültigen Fachinformation entsprach.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

#### **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, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte ausreichend und nachvollziehbar



beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ebenso wie für die Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse-4-Ereignisse), virologisches Ansprechen, CD4-Zellzahl, SUE und schwere UE (DAIDS Grad 3–4) als niedrig. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Abbruch wegen UE und nicht schwerwiegende UE stuft er aufgrund der subjektiven Erhebung bei fehlender Verblindung als hoch ein. Dieser Bewertung wird gefolgt.

#### **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. Die Kommentierung bezieht sich in diesem Abschnitt nur auf Fragestellung 3, da der pU für alle anderen Fragestellungen keine Daten vorlegt (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.6).

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

##### ***Mortalität***

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Ausgewertet wurde dieser Endpunkt in der EMERALD-Studie als Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten bis Woche 48.

##### ***Morbidität***

- AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse-4-Ereignisse): eingeschlossen

Der pU operationalisiert den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse als Anzahl der Klasse-4-Ereignisse der WHO-Klassifikation zur Schweregradeinteilung klinischer Manifestationen der HIV-Infektion.

Die Wahl der WHO-Klassifikation zur Erhebung des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse begründet der pU damit, dass in der eingeschlossenen EMERALD-Studie die WHO-Klassifikation verwendet wurde. Er führt weiterhin aus, dass ein anderes in Deutschland verbreitetes System die Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Klassifikation sei [19]. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Klassifizierungssystemen bestehe darin, dass die CD4-Zellzahl in der CDC-Klassifikation zusätzlich berücksichtigt wird. Das Stadium 4 der WHO-Klassifikation entspräche weitestgehend der Klasse C der CDC-Klassifikation [19,20].

Der Ausführung des pU wird bis auf die Benennung des Hauptunterschieds zwischen den beiden Klassifizierungssystemen gefolgt. Der Hauptunterschied zwischen der WHO-Klasse-4 und der CDC-Klasse-C besteht darin, dass die WHO-Klasse-4 zusätzlich die Diagnosen atypisch disseminierte Leishmaniose und symptomatische HIV-assoziierte Nephropathie beziehungsweise Kardiomyopathie als AIDS-definierende Ereignisse umfasst [19,20]. Die CD4-Zellzahl ist entgegen der Angabe des pU bei Verfügbarkeit auch ein Bestandteil der WHO-Klassifikation. Als Klasse-4-Ereignis zählt dabei für Erwachsene der 1. jemals

dokumentierte Abfall der CD4-Zellzahl auf  $< 200$  Zellen/mm<sup>3</sup> oder ein Anteil an CD4-Zellen von  $< 15$  % [20].

Allerdings wurde in der EMERALD-Studie eine adaptierte Version der WHO-Klassifikation verwendet, in der die CD4-Zellzahl zur Erhebung des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse nicht berücksichtigt wurde. Nichtsdestotrotz wird der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse wie in der Studie EMERALD erhoben in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

- virologisches Ansprechen: eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Zum Nachweis der Validität des virologischen Ansprechens (vom pU virologische Wirksamkeit genannt) referenziert der pU die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Rilpivirin [21]. Weitere Unterlagen zur Begründung der Vorlage von Surrogatendpunkten legt der pU nicht vor (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4). 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. Die Ergebnisse sind kongruent zu denen für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse-4-Ereignisse).

Als Auswertungsarten legt der pU für den Endpunkt virologisches Ansprechen zum einen Analysen nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus mit den Trennwerten 20, 50 und 200 HIV-1-RNA-Kopien/ml vor. Als Sensitivitätsanalyse wertet er den Endpunkt zusätzlich gemäß TLOVR-Analyse mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml aus. Für die Nutzenbewertung wird die Analyse nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus herangezogen mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Als Sensitivitätsanalyse wird die Auswertung nach TLVOR ebenfalls mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml dargestellt.

- virologischer Rebound: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt virologischer Rebound ist operationalisiert als eine durch 2 Tests bestätigte Viruslast von  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopie/ml bis Woche 48 oder als eine Viruslast von  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopie/ml bei der letzten Messung vor Abbruch der Therapie. Der Endpunkt virologischer Rebound liefert keine zusätzlichen relevanten Informationen und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- CD4-Zellzahl: eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Der pU führt aus, dass die CD4-Zellzahl in bisherigen Nutzenbewertungen als valides Surrogat für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse anerkannt worden sei. Er beruft sich dabei auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen des G-BA über die Nutzenbewertungen von Rilpivirin, Dolutegravir und Emtricitabin/Tenofoviralafenamid [21-23]. Weitere Unterlagen zur Begründung der Vorlage von Surrogatendpunkten legt der pU nicht vor (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4). Die CD4-Zellzahl ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der

Nutzenbewertung wird die CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse sind kongruent zu denen für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (WHO-Klasse-4-Ereignisse).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Endpunkte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie EMERALD nicht erhoben.

### ***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 daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- schwere UE (DAIDS Grad 3–4): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- spezifische UE

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. 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 werden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU untersucht in Modul 4 A die folgenden 3 a priori definierten Subgruppenmerkmale:

- Alter (< 50 Jahre /  $\geq$  50 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Region (Europa / Nordamerika)

Diesem Vorgehen wird gefolgt.

### **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 auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von DRV/COBI/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 DRV/COBI/FTC/TAF herangezogen.

### **2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF herangezogen.

### **2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **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. Die Kommentierung bezieht sich in diesem Abschnitt nur auf Fragestellung 3, da der pU für alle anderen Fragestellungen keine Daten vorlegt (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.6).

Der pU beurteilt die Aussagekraft der Nachweise als hoch und begründet dies mit der Evidenzstufe der eingeschlossenen Studie EMERALD (Evidenzgrad Ib), dem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene und der Evidenzlage zu den patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkten.

Er führt weiterhin aus, dass unklar bleibe, ob bei den Patientinnen und Patienten in der EMERALD-Studie eine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag. Die im Kontrollarm der EMERALD-Studie angewendete Therapie bilde eine Teilmenge der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle ART) ab. Die Studie sei damit geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten zu treffen, für die die im Kontrollarm fortgeführte Therapie (1 bPI + FTC/TDF) die individuelle ART darstellt. Er zieht die Studie zur Bewertung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation der vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen (Fragestellung 3) heran.

Der Einschätzung des pU wird teilweise gefolgt. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene ebenfalls als niedrig eingestuft. Die Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse, virologisches Ansprechen, CD4-Zellzahl, SUE und schwere UE (DAIDS Grad 3–4) werden als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Der Endpunkt Abbruch wegen UE und die spezifischen UE werden dagegen als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Die Einschätzung, dass Unklarheit darüber bestehe, ob die in die EMERALD-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Umstellungsindikation hatten, wird nicht geteilt. Die Studie EMERALD wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich zur Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen (Fragestellung 3) ohne Umstellungsindikation herangezogen.

#### **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 schätzt auf Basis der Ergebnisse der EMERALD-Studie einen Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Erwachsenen als nicht belegt ein.

Für therapienaive Erwachsene und Jugendliche sowie für vorbehandelte Jugendliche im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt er keine Daten vor und sieht den Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF ebenfalls als nicht belegt an.

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5.3 dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen mit Umstellungsindikation legt der pU keine Daten vor.

#### **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 auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF herangezogen.

### **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 gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.8.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### 3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und 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

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von DRV/COBI/FTC/TAF [5]. DRV/COBI/FTC/TAF ist zur Therapie einer Infektion mit dem HIV Typ 1 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen.

Der pU unterteilt die Zielpopulation gemäß den Vorgaben des G-BA in therapienaive und ART-vorbehandelte (vorbehandelte) Jugendliche und Erwachsene:

- therapienaive Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Fragestellung 1)
- therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion (ab 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) (Fragestellung 2)
- vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Fragestellung 3)
- vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1-Infektion (ab 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) (Fragestellung 4)

Gemäß der Fachinformation sollte eine Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF bei Patientinnen und Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate gemäß der Cockcroft-Gault-Formel ( $eGFR_{CG}$ )  $< 30$  ml/min nicht eingeleitet werden. Weiterhin sollten vorbehandelte Patientinnen und Patienten folgende Bedingungen erfüllen: keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind;  $< 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma; eine CD4-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l [5].

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass bislang ein 1-Tabletten-Regime für die Patientinnen und Patienten, für die ein PI-haltiges Regime am besten geeignet ist, fehlt. DRV/COBI/FTC/TAF deckt laut dem pU diesen Bedarf ab.

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

###### a) Jugendliche

Der pU ermittelt die Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [18]. Die Datenbankabfrage erfolgte am 18.08.2017. Der pU beschränkt

seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV Typ 1 und die Diagnosejahre 2001 bis 2016. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldefälle in den jeweiligen Diagnosejahren adjustiert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die ab dem Jahr 2001 gemeldeten Fälle, die im Jahr 2016 in die Alterskategorie  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre fallen. Er nimmt an, dass sämtliche gemeldeten Fälle zum Abfragezeitpunkt noch leben und ermittelt so eine Anzahl von 155 Jugendlichen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren, die im Jahr 2016 mit HIV infiziert sind. Im Jahr 2016 gab es 9 Fälle im Alter von 17 Jahren, die im Jahr 2017 18 Jahre alt werden und somit nicht mehr in die Kategorie der Jugendlichen gehören und vom pU aus der Zielpopulation herausgerechnet werden.

Um auf die Anzahl der infizierten Jugendlichen im Jahr 2017 zu kommen, geht der pU auf Basis der durchschnittlichen Anzahl der HIV-1 Neudiagnosen in den Jahren 2012 bis 2016 davon aus, dass es 18 HIV-1 Neudiagnosen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren im Jahr 2017 gibt. Es ergeben sich insgesamt 164 Fälle im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren im Jahr 2017. Diese Fälle sind aus Sicht des pU antiretroviral vorbehandelt.

Im Weiteren geht der pU davon aus, dass die für das Jahr 2017 ermittelten 18 HIV-1 Neudiagnosen (inzidente Fälle) therapienaiv sind.

Zusätzlich rechnet er aus der Zielpopulation Patientinnen und Patienten mit  $eGFR_{CG} < 30$  ml/min heraus. Der pU bestimmt auf Basis der Beschlüsse des G-BA zu Emtricitabin/Tenofoviralafenamid und Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid einen Anteil von 99,55 % der Patientinnen und Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion ( $eGFR_{CG} \geq 30$  ml/min) [23,24]. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,9 % [25,26] berechnet der pU eine Anzahl von 16 therapienaiven (Fragestellung 2) und 142 vorbehandelten (Fragestellung 4) Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation.

## **b) Erwachsene**

Zur Ermittlung der Anzahl der Erwachsenen zieht der pU die Angaben des Epidemiologischen Bulletins des RKI [17] heran. Ende 2015 lebten 84 700 Menschen mit HIV in Deutschland. Davon waren 72 100 diagnostiziert, worunter 60 700 eine ART erhielten (und damit vorbehandelt sind) und 11 400 keine ART erhielten (und damit therapienaiv sind) [17]. Außerdem gab es 3200 HIV-Neuinfektionen und 460 Todesfälle. Der pU nimmt implizit an, dass sich die genannten Patientenzahlen ausschließlich auf Erwachsene beziehen.

Um auf die Anzahl der infizierten Erwachsenen im Jahr 2017 zu kommen, nimmt der pU an, dass die Anzahl der HIV-Neuinfektionen und der Todesfälle konstant bleibt. Zu den 60 700 vorbehandelten Patientinnen und Patienten addiert der pU 2-mal 3200 HIV-Neuinfektionen und kommt auf 67 100 vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Von den 11 400 therapienaiven Patientinnen und Patienten zieht der pU 2-mal 460 Todesfälle ab und kommt auf 10 480 therapienaive Patientinnen und Patienten.



Von den 67 100 vorbehandelten Patientinnen und Patienten geht der pU auf Basis eines Posters, in dem die Ergebnisse von 7 klinischen Studien zusammengefasst wurden und die Resistenzentwicklung in den DRV Therapiearmen untersucht wurde, davon aus, dass 0,2 % eine erworbene Resistenz gegenüber DRV haben und deshalb von der Zielpopulation abzuziehen sind [27]. Für therapienaive Patientinnen und Patienten zieht der pU keinen solchen Anteil ab.

Mit einem Anteil von 99,55 % Patientinnen und Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion ( $eGFR_{CG} \geq 30$  ml/min) [23,24] sowie mit einem GKV-Anteil von 86,9 % [25,26] berechnet der pU eine Anzahl von 9066 therapienaiven (Fragestellung 1) und 57 931 vorbehandelten (Fragestellung 3) Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

#### ***a) Jugendliche***

Die Anzahl der therapienaiven Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit versehen. Dies liegt insbesondere daran, dass auch bisher nicht diagnostizierte Jugendliche, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden könnten, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen können. Laut der Dossiervorlage ist als Zielpopulation die Anzahl der Patientinnen und Patienten anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt. Des Weiteren ist die Zulassung auf Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg beschränkt. Diese Einschränkung berücksichtigt der pU nicht.

Die Angaben des pU zur Anzahl der ART-vorbehandelten Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldedaten und sind rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die folgenden methodischen Schwächen führen jedoch zu Unsicherheit der Angaben:

- 1) Der pU berücksichtigt keine Sterbefälle.
- 2) Weiterhin ist der Rechenschritt des pU nicht nachvollziehbar, bei dem er zu den vorbehandelten Jugendlichen im Jahr 2016 zusätzlich die 18 HIV-1 Neudiagnosen addiert, die er oben als therapienaive Fälle ausgewiesen hat. Weiterhin ergibt sich Unsicherheit daraus, dass der pU 9 im Jahr 2016 neu diagnostizierte Fälle im Alter von 17 Jahren abzieht. Das Argument des pU ist, dass diese 9 Jugendlichen im Jahr 2017 Erwachsene werden. Aber auch die in anderen Jahrgängen als 2016 diagnostizierten Fälle, die 2017 Erwachsene werden, sollten ebenfalls abgezogen werden. Fälle (z. B. im Jahr 2016 neu diagnostizierte Fälle im Alter von 11 Jahren), die 2017 12 Jahre alt werden, sind hingegen einzuschließen.
- 3) Außerdem geht der pU davon aus, dass alle diagnostizierten Jugendlichen vorbehandelt sind ohne diese Annahme zu begründen.

- 4) Des Weiteren geht der pU nicht auf die Einschränkung der Zielpopulation auf Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg ein.
- 5) Der pU geht außerdem nicht auf die Bedingungen für ART-vorbehandelte Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation [5] (keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind; < 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma; eine CD4-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l) ein.

Die Anzahl der vorbehandelten Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation stellt daher eine Überschätzung dar.

### ***b) Erwachsene***

Die vom pU ermittelte Anzahl der therapienaiven Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit verbunden. Dies liegt insbesondere daran, dass auch bisher nicht diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten (laut RKI ca. 12 600) [17], die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden könnten, mit einer ART-Initialtherapie beginnen können. Laut der Dossiervorlage ist als Zielpopulation die Anzahl der Patientinnen und Patienten anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Die Herleitung der Anzahl der ART-vorbehandelten Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation weist methodische Schwächen auf. Der pU geht nicht auf die Bedingungen für ART-vorbehandelte Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation [5] (< 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma; eine CD4-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l) ein. Die Anzahl der vorbehandelten Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation stellt daher eine Überschätzung dar.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU gibt an, dass aus den vorliegenden Daten keine Aussagen über wesentliche Änderungen der Prävalenz oder Inzidenz von HIV bei Jugendlichen im Alter von  $\geq 12$  bis < 18 Jahren abzuleiten sind.

Des Weiteren geht der pU davon aus, dass bei Erwachsenen mit HIV die Inzidenz und die Anzahl der Todesfälle konstant bleiben und die Prävalenz steigt. Weiterhin geht der pU davon aus, dass sich innerhalb der nächsten 5 Jahre keine neuen Vorsorgeuntersuchungen im deutschen Gesundheitssystem etablieren werden, welche die Anzahl von Personen mit einer neu diagnostizierten HIV-Infektion erhöhen würde.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

### **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 Patientinnen und Patienten legt der G-BA Rilpivirin (RPV) oder Dolutegravir (DTG) jeweils in Kombination mit 2 nukleosidalen und nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) (Tenofoviralfenamid [TAF] oder Tenofoviridisoproxil [TDF] plus Emtricitabin [FTC] oder Abacavir [ABC] plus Lamivudin [3TC]) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für therapienaive jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg legt der G-BA RPV oder DTG jeweils in Kombination mit 2 NRTI (TAF plus FTC oder ABC plus 3TC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für vorbehandelte erwachsene und jugendliche Patientinnen und 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.

Zur Bestimmung der Kosten der individuellen ART geht der pU auf Grundlage der Beschlüsse des G-BA [24,28-30] davon aus, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten 2 NRTI als Sockeltherapie und einen 3. Partner erhalten. Der pU wählt FTC/TAF als bevorzugte Sockeltherapie. Er argumentiert, dass in der aktuellen Verordnung zu mehr als 70 % aus der NRTI-Substanzklasse FTC in Kombination mit TAF verordnet werden. Laut pU würde TDF bereits fast komplett durch TAF ersetzt. Zur Begründung seiner Annahmen zitiert der pU eine ausschließlich nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Code sortierte Gegenüberstellung der ATC-Codes und Wirkstoffe, die jedoch keine Angaben zu Verordnungshäufigkeiten enthält [31]. Als 3. Partner wählt der pU aus jeder relevanten Substanzklasse (Nicht-NRTI [NNRTI], Integrase-Inhibitor [INI], PI und CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 [CCR5]-Antagonisten) einen aus. Er stellt die Kosten für 4 Regime dar (RPV/FTC/TAF, DTG + FTC/TAF, DRV + Ritonavir + FTC/TAF, Maraviroc [MRC] + FTC/TAF), die nach seiner Aussage eine repräsentative Auswahl darstellen. Für die beiden Patientengruppen der vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen wird die Untergrenze der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet durch das Regime RPV/FTC/TAF und die Obergrenze durch das Regime MRC + FTC/TAF. Eine genaue Erläuterung zur Erhebung der Versorgungsanteile fehlt.

Dieser Operationalisierung der individuellen ART des pU kann aufgrund der fehlenden Informationen zur Erhebung der Versorgungsanteile nicht gefolgt werden.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,11,13,32-40].

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,11,13,32-40].

### 3.2.3 Kosten

Das zu bewertende Arzneimittel DRV/COBI/FTC/TAF ist mit Stand vom 15.10.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten sind korrekt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel und geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2017 wieder.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Vor der Anwendung von ABC/3TC ist eine Überprüfung des Vorhandenseins des Human Leukocyte Antigen (HLA)-B\*5701-Allels notwendig [36]. Dafür setzt der pU die Leistung „Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B, -C“ (EBM 32935) in Höhe von 76,70 € für das 1. Jahr an [41]. Diese Leistung entfällt in den Folgejahren.

Vor der Anwendung von MRC ist ein genotypischer Test notwendig [32]. Dafür setzt der pU die Leistung „Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten“ (EBM 32821) in Höhe von 260,00 € für das 1. Jahr an [42]. Diese Leistung entfällt in den Folgejahren.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 19 in Abschnitt 4.4. Die Angaben weisen ausschließlich die Arzneimittelkosten auf und rechnerisch nachvollziehbar.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass der Anteil der ART-vorbehandelten Patientinnen und Patienten steigen wird, da auch die Prävalenz der Personen mit einer HIV-Infektion und der Personen, die eine ART erhielten, von 2006 bis 2015 kontinuierlich anstieg. Bei den therapienaiven Patientinnen und Patienten geht der pU von einem sinkenden Anteil aus.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der therapienaiven Jugendlichen und Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit versehen. Dies liegt insbesondere daran, dass auch bisher nicht diagnostizierte Jugendliche und Erwachsene, die aufgrund eines verbesserten

Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden könnten, mit einer ART-Initialtherapie beginnen können. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl der Patientinnen und Patienten anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Die Angaben des pU zur Anzahl der ART-vorbehandelten Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldedaten, weisen methodische Schwächen auf und stellen eine Überschätzung dar. Vor allem geht der pU nicht auf die Bedingungen für ART-vorbehandelte Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation [5] (keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind; < 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma; eine CD4-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l) ein.

Die Herleitung der Anzahl der ART-vorbehandelten Erwachsenen weist methodische Schwächen auf. Der pU geht nicht auf die Bedingungen für ART-vorbehandelte Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation [5] (< 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma; eine CD4-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l) ein. Die Anzahl der ART-vorbehandelten Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation stellt daher eine Überschätzung dar.

Die Angaben des pU für die Jahrestherapiekosten für therapienaive Jugendliche und Erwachsene sind plausibel. Für vorbehandelte Jugendliche und Erwachsene legt der G-BA eine individuelle ART als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Die inhaltliche Operationalisierung der individuellen ART in Form von 2 NRTI plus eines 3. Partners durch den pU ist plausibel. Er berechnet die Kosten für 4 nach seiner Einschätzung „repräsentative“ Regime. Aufgrund der fraglichen Repräsentativität dieser 4 Regime wird dieser Auswahl der Operationalisierung der individuellen ART des pU nicht gefolgt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

DRV/COBI/FTC/TAF ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von DRV/COBI/FTC/TAF sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF sind je nach Teilfragestellung unterschiedlich.

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: DRV/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Jugendliche <sup>b</sup>	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosidanaloga / Nukleotidanaloga (Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
3	vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation)	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
	vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)		Zusatznutzen nicht belegt
4	vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup>		Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg  
c: Im Anwendungsgebiet HIV-Infektion kommt eine nicht medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.  
COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid

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 Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
DRV/COBI/FTC/TAF	therapienaive Erwachsene	9066	Die Herleitung der Anzahl der terapienaiven Erwachsenen ist mit Unsicherheit versehen. Dies liegt insbesondere daran, dass auch bisher nicht diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden könnten, mit einer ART-Initialtherapie beginnen können. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl der Patientinnen und Patienten anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.
	therapienaive Jugendliche <sup>b</sup>	16	Die Angabe des pU zur Anzahl der terapienaiven Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit versehen. Dies liegt insbesondere daran, dass auch bisher nicht diagnostizierte Jugendliche, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden könnten, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen können. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl der Patientinnen und Patienten anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.
	vorbehandelte Erwachsene	57 931	Die Herleitung der Anzahl der vorbehandelte Erwachsenen weist methodische Schwächen auf. Der pU geht nicht auf die Bedingungen der vorbehandelten Patientinnen und Patienten (< 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma; eine CD4-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l) ein [5]. Die Anzahl der vorbehandelten Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation stellt daher eine Überschätzung dar.
	ohne Umstellungsindikation	keine Angaben im Dossier	
	mit Umstellungsindikation	keine Angaben im Dossier	
vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup>	142	Die Angaben des pU zur Anzahl der vorbehandelte Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldedefällen, weisen methodische Schwächen auf und stellen eine Überschätzung dar. Vor allem geht der pU nicht auf die Bedingungen für ART-vorbehandelte Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation [5] (keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind; < 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma; eine CD4-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l) ein.	

a: Angaben des pU

b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

ART: antiretrovirale Therapie; DRV/COBI/FTC/TAF: Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RKI: Robert Koch-Institut

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
DRV/COBI/FTC/TAF	therapienaive Erwachsene	15 788,81	Die Angaben des pU sind plausibel.
RPV oder DTG + 2 NRTI <sup>b</sup>		10 862,49–16 466,82	
DRV/COBI/FTC/TAF	therapienaive Jugendliche <sup>d</sup>	15 788,81	Die Angaben des pU sind plausibel.
RPV oder DTG + 2 NRTI <sup>c</sup>		11 246,75–16 466,82	
DRV/COBI/FTC/TAF	vorbehandelte Erwachsene	15 788,81	Die inhaltliche Operationalisierung der individuellen ART in Form von 2 NRTI plus eines 3. Partners ist plausibel. Der pU stellt 4 „repräsentative“ Regime dar. Aufgrund der fraglichen Repräsentativität dieser 4 Regime wird der Operationalisierung der individuellen ART des pU nicht gefolgt.
individuelle ART		13 484,40 <sup>e</sup> – 20 133,77 <sup>f</sup>	
DRV/COBI/FTC/TAF	vorbehandelte Jugendliche <sup>d</sup>	15 788,81	Die inhaltliche Operationalisierung der individuellen ART in Form von 2 NRTI plus eines 3. Partners ist plausibel. Der pU stellt 4 „repräsentative“ Regime dar. Aufgrund der fraglichen Repräsentativität dieser 4 Regime wird der Operationalisierung der individuellen ART des pU nicht gefolgt.
individuelle ART		13 484,40 <sup>e</sup> – 20 133,77 <sup>f</sup>	

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.  
b: [TAF oder TDF] plus FTC oder ABC plus 3TC  
c: TAF plus FTC oder ABC plus 3TC  
d: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg  
e: die Untergrenze gebildet durch das Regime RPV/FTC/TAF  
f: die Obergrenze gebildet durch das Regime MRC + FTC/TAF  
ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DRV/COBI/FTC/TAF: Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; MRC: Maraviroc; NRTI: nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; 3TC: Lamivudin

#### 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 Anpassung präsentiert.



„SYMTUZA® soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d.h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

In der Fachinformation aufgeführte Gegenanzeigen sind:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
- Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wegen eines möglichen Verlustes der therapeutischen Wirksamkeit:
  - Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
  - Rifampicin
  - Lopinavir/Ritonavir
  - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wegen der Möglichkeit schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen:
  - Alfuzosin
  - Amiodaron, Dronedaron, Chinidin, Ranolazin
  - Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung
  - Rifampicin
  - Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
  - Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Lurasidon
  - Triazolam, oral eingenommenes Midazolam
  - Sildenafil – wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet, Avanafil
  - Simvastatin und Lovastatin
  - Ticagrelor

Besondere in der Fachinformation aufgeführte Warnhinweise für die Anwendung beziehen sich auf:

- ART-vorbehandelte Patienten
- Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

- *Fehlfunktion der Mitochondrien*
- *Ältere Patienten*
- *Hepatotoxizität*
- *Nephrotoxizität*
- *Nierenfunktionsstörung*
- *Leberfunktionsstörung*
- *Hämophilie-Patienten*
- *Schwere Hautreaktionen*
- *Sulfonamidallergie*
- *Osteonekrose*
- *Immunrekonstitutionssyndrom*
- *Opportunistische Infektionen*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*

*Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt. Das empfohlene Dosisregime für antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg beträgt eine Tablette, die einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Dieses Dosisregime gilt auch für antiretroviral vorbehandelte Patienten, die keine Virusmutationen, die mit DRV-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAM) und  $<100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine  $CD4^+$ -T-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l besitzen. Bei älteren Patienten und solchen mit leichter bzw. mäßiger Leberfunktionsstörung soll SYMTUZA® mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate ( $eGFR_{CG}$ ) von  $\geq 30$  ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Behandlung mit SYMTUZA® sollte bei Patienten mit  $eGFR_{CG} < 30$  ml/min nicht eingeleitet werden, da keine Daten über die Anwendung bei dieser Population vorliegen. Die Behandlung mit SYMTUZA® sollte bei Patienten mit einer  $eGFR_{CG}$  abgesetzt werden, die während der Behandlung unter 30 ml/min absinkt.*

*Es liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.*

*Weiterhin bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.*

*Gemäß dem EU-Risk-Management-Plan sind keine spezifischen Überwachungsmaßnahmen für das Produkt vorgesehen, die über die Routineüberwachung hinausgehen.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. 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.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
5. Janssen. Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [online]. 11.03.2016 [Zugriff: 17.11.2017]. URL: [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch\\_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV\\_Infektion.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion.pdf).
7. Hoffmann C, Rockstroh JK (Ed). HIV 2014/15. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2014. URL: <https://hivbuch.files.wordpress.com/2011/12/hiv2014-15.pdf>.
8. 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.
9. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: [https://www.iqwig.de/download/GA14-01\\_Arbeitspapier\\_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf).
11. Janssen. PREZISTA 800 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. Gilead. Tybost 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. AbbVie. Norvir 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Bristol-Myers Squibb. REYATAZ 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 300 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. AbbVie. Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 17.08.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Hormosan Pharma. Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Hormosan 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 21.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland [online]. 14.11.2016 [Zugriff: 10.07.2017]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 45/2016). URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45_16.pdf?__blob=publicationFile).
18. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Altersverteilung der HIV-Inzidenten 2014-16 [online]. [Zugriff: 06.03.2017]. URL: <https://survstat.rki.de/>.
19. Centers for Disease Control and Prevention, Health Resources and Services Administration, National Institutes of Health, American Academy of HIV Medicine, Association of Nurses in AIDS Care, International Association of Providers of AIDS Care et al. Recommendations for HIV prevention with adults and adolescents with HIV in the United States: 2014 [online]. 11.12.2014 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/26062>.
20. World Health Organization (Ed). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children: HIV/AIDS programme; strengthening health services to fight HIV/AIDS. Genf: WHO; 2007. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Rilpivirin [online]. 05.07.2012 [Zugriff: 04.07.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Rilpivirin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf).

22. 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: 09.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. 03.11.2016 [Zugriff: 09.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin\\_Tenofoviralfenamid\\_D-228\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid [online]. 05.01.2017 [Zugriff: 09.06.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF\\_D-248\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf).
25. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 18.08.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017 [Zugriff: 18.08.2017]. URL: [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juli\\_2017.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf).
27. Lathouwers E, Wong EY, Luo D, Seyedkazemi S, De Meyer S, Brown K. Low HIV-1 resistance in subjects using darunavir once-daily regimens across studies [online]. In: 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 13.-16.02.2017; Seattle, Washington. [Zugriff: 27.06.2017]. URL: <http://www.croiconference.org/sessions/low-hiv-1-resistance-subjects-using-darunavir-once-daily-regimens-across-studies>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. 16.06.2016 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid\\_D-206\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-206_TrG.pdf).

29. 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: 21.08.2017]. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_TrG.pdf).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil [online]. 05.12.2013 [Zugriff: 28.08.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2585/2013-12-05\\_AM-RL-XII\\_Elvi\\_Cobi\\_Emtr\\_Teno\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2585/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_TrG.pdf).
31. IMS Health. IMS LRx Patiententracking LRx: HIV; Verteilung Therapieregime bei Patienten nach Umstellung; Q4/2016 [online]. [Zugriff: 04.2017]. URL: <http://www.imsbrogancapabilities.com/en/market-insights/lrx.html>.
32. ViiV Healthcare. CELSENTRI 300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Gilead. Descovy Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Janssen. EDURANT 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Gilead. Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. ViiV Healthcare. Kivexa Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Gilead. Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. ViiV Healthcare. Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. ViiV Healthcare. Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 17.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Gilead. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen: EBM 32935 [online]. [Zugriff: 20.07.2017]. URL: [http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32935\\_2903492929435760708064.html](http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32935_2903492929435760708064.html).

42. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen: EBM 32821 [online]. [Zugriff: 20.07.2017]. URL: [http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32821\\_2900152622461919081184.html](http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32821_2900152622461919081184.html).

**Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 3)**

Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DRV/COBI/FTC/TAF N = 763	bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF N = 378
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>EMERALD</b>		
<b>Gesamtrate UE</b>	624 (81,8)	310 (82,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	375 (49,1)	189 (50,0)
Nasopharyngitis	81 (10,6)	39 (10,3)
Infektion der oberen Atemwege	81 (10,6)	39 (10,3)
Bronchitis	33 (4,3)	10 (2,6)
Sinusitis	28 (3,7)	12 (3,2)
Pharyngitis	25 (3,3)	10 (2,6)
Gastroenteritis	22 (2,9)	11 (2,9)
Grippe	22 (2,9)	7 (1,9)
Syphilis	21 (2,8)	13 (3,4)
Harnwegsinfektion	11 (1,4)	8 (2,1)
Zahnabszess	6 (0,8)	8 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	204 (26,7)	75 (19,8)
Diarrhoe	60 (7,9)	15 (4,0)
Abdominalschmerz	29 (3,8)	7 (1,9)
Erbrechen	22 (2,9)	3 (0,8)
Uebelkeit	21 (2,8)	7 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	204 (26,7)	92 (24,3)
Rueckenschmerzen	54 (7,1)	21 (5,6)
Osteopenie	38 (5,0)	21 (5,6)
Schmerz in einer Extremität	27 (3,5)	12 (3,2)
Arthralgie	26 (3,4)	9 (2,4)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	15 (2,0)	8 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	116 (15,2)	35 (9,3)
Kopfschmerz	58 (7,6)	16 (4,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	116 (15,2)	38 (10,1)
Ausschlag	23 (3,0)	4 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	105 (13,8)	30 (7,9)
Ermuedung	34 (4,5)	9 (2,4)
Fieber	22 (2,9)	5 (1,3)

(Fortsetzung)



Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DRV/COBI/FTC/TAF N = 763	bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF N = 378
<b>EMERALD</b>		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	104 (13,6)	42 (11,1)
Vitamin D-Mangel	50 (6,6)	27 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	93 (12,2)	53 (14,0)
Husten	32 (4,2)	17 (4,5)
Schmerzen im Oropharynx	25 (3,3)	11 (2,9)
Psychiatrische Erkrankungen	77 (10,1)	39 (10,3)
Angst	16 (2,1)	8 (2,1)
Schlaflosigkeit	15 (2,0)	8 (2,1)
Depression	14 (1,8)	11 (2,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	76 (10,0)	36 (9,5)
Untersuchungen	73 (9,6)	38 (10,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	38 (5,0)	8 (2,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	37 (4,8)	14 (3,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	30 (3,9)	12 (3,2)
Vertigo	16 (2,1)	4 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	30 (3,9)	18 (4,8)
Gefaesserkrankungen	26 (3,4)	13 (3,4)
Hypertonie	17 (2,2)	7 (1,9)
Augenerkrankungen	20 (2,6)	8 (2,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (2,4)	7 (1,9)
Erkrankungen des Immunsystems	14 (1,8)	10 (2,6)
<p>a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  b: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir;  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 21: Häufige SUE (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DRV/COBI/FTC/TAF N = 763	bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF N = 378
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>EMERALD</b>		
<b>Gesamtrate SUE</b>	34 (4,5)	18 (4,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (1,3)	6 (1,6)

a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  
b: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 22: Häufige Abbruch wegen UE (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DRV/COBI/FTC/TAF N = 763	bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF N = 378
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>EMERALD</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UE</b>	10 (1,3)	4 (1,1)

a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  
b: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige DAIDS Grad 3–4 (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DRV/COBI/FTC/TAF vs. bPI<sup>a</sup> + FTC/TDF (vorbehandelte Erwachsene)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	DRV/COBI/FTC/TAF N = 763	bPI <sup>a</sup> + FTC/TDF N = 378
<b>EMERALD</b>		
<b>Gesamtrate DAIDS Grad 3–4</b>	51 (6,7)	30 (7,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (1,0)	6 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (0,7)	4 (1,1)
Untersuchungen	18 (2,4)	7 (1,9)
<p>a: bestehend aus einer der folgenden Wirkstoffkombinationen: DRV/co, DRV/r, ATV/co, ATV/r oder LPV/r  b: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  AIDS: Acquired Immune deficiency Syndrome; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bPI: geboostertes Proteaseinhibitor; COBI: Cobicistat; DAIDS: Division of AIDS; DRV: Darunavir; DRV/co: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir geboostert mit Ritonavir; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus</p>		