

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (*Eviplera*<sup>®</sup>)

Gilead Sciences GmbH

**Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 05.01.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens .....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD4	Cluster of Differentiation 4 Positive Cells
CPT	Current Procedure Terminology
DAPY	Diarylpyrimidin
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (Hochaktive antiretrovirale Therapie)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
N(t)RTI	Nucleotide analog Reverse Transcriptase Inhibitors (Nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer)
NNRTI	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Hemmer)
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (Nucleosidischer Reverse Transkriptase-Hemmer)
OR	Odds Ratio
PI/r	Proteaseinhibitor/geboostet
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonucleic Acid
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
SMD	Standardized Mean Difference

STR	Single Tablet Regimen (Eintablettenregime, Single-Tablet-Regime)
-----	--

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences GmbH
<b>Anschrift:</b>	Fraunhoferstr. 17 82152 Martinsried/ München

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Johannes Kandlbinder
<b>Position:</b>	Director Market Access & Reimbursement
<b>Adresse:</b>	Fraunhoferstr. 17 82152 Martinsried/ München
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 89 899890 80
<b>Fax:</b>	+49 (0) 89 899890 90
<b>E-Mail:</b>	johannes.kandlbinder@gilead.com
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences International Limited
<b>Anschrift:</b>	Cambridge CB216GT Vereinigtes Königreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil
<b>Markenname:</b>	Eviplera®
<b>ATC-Code:</b>	J05AR08

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Eviplera® ist ein Eintablettenregime (**Single-Tablet-Regime (STR)**), das den neuen Wirkstoff

- Rilpivirin, einen nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)

sowie die zwei etablierten Wirkstoffe

- Emtricitabin, einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) und
- Tenofovirdisoproxil, einen nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NtRTI)

enthält.

Jeder dieser drei Wirkstoffe bewirkt eine Hemmung der für die HI-Virusvermehrung erforderlichen Umschreibung der viralen RNA in DNA durch das virale Enzym Reverse Transkriptase (RT).

N(t)RTI erzeugen nach intrazellulärer Aktivierung durch mehrere Phosphorylierungsschritte eine kompetitive Hemmung der DNA-Synthese. Der Wirkstoff wird als falscher Baustein (Nukleos(t)idanalogen) in den entstehenden proviralen DNA-Strang eingebaut und führt wegen der fehlenden 3'OH-Gruppe in seiner Zuckerkomponente zum Kettenabbruch.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NNRTI binden in der Nähe der Substratbindungsstelle für Nukleoside an die RT und behindern so deren Funktion. Im Unterschied zu NNRTIs mit starren Grundkörpern, wie Efavirenz, zeichnet sich Rilpivirin durch einen flexiblen Bindungsmodus aus. Es kann in der Bindungstasche des Enzyms flexibel an mehreren Stellen binden, so dass eine erste Resistenzmutation im Bereich der Bindungstasche des Enzyms kompensiert werden kann.

Mit Eviplera<sup>®</sup> wird das erste STR für die antiretrovirale Kombinationstherapie von Infektionen mit dem HIV-1-Virus für nicht vorbehandelte Erwachsene in Deutschland verfügbar gemacht. Eviplera<sup>®</sup> muss nur einmal täglich eingenommen werden, was für die Adhärenz bei dieser chronischen Erkrankung mit lebenslangem Therapiebedarf von essentieller Bedeutung ist.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	28. November 2011	A
--		
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	HIV-1 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz [ <i>Sustiva</i> <sup>®</sup> ] + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [ <i>Truvada</i> <sup>®</sup> ]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Internationale Leitlinien empfehlen als Basistherapie für nicht vorbehandelte Patienten die Kombination aus zwei N(t)RTI. Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*<sup>®</sup>] wird dabei aufgrund der Evidenzlage am häufigsten empfohlen und auch in der Praxis in Deutschland am häufigsten verordnet.

Die Basistherapie muss im Rahmen einer HAART durch eine 3. Substanz aus einer anderen Substanzklasse ergänzt werden. Als dritte Komponente empfehlen die Leitlinien Efavirenz [*Sustiva*<sup>®</sup> oder in *Atripla*<sup>®</sup>], verschiedene geboostete Proteaseinhibitoren (PI/r), den Integraseinhibitor Raltegravir [*Isentress*<sup>®</sup>] bzw. teilweise Nevirapin [*Viramune*<sup>®</sup>]. Zu Nevirapin werden jedoch die erhöhte Lebertoxizität und die im Vergleich zu Efavirenz schwächere Studienlage angemerkt. Bei Raltegravir wird auf die fehlenden Langzeiterfahrungen verwiesen. Eine unzureichende Datenlage wird auch für viele PI/r konstatiert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bis auf *Atripla*<sup>®</sup> haben alle genannten Arzneimittel eine Zulassung für die Therapie von nicht vorbehandelten HIV-1-Patienten.

Die zwei preiswertesten Regime unter den zugelassenen und zurzeit am häufigsten verordneten Therapien sind *Truvada*<sup>®</sup> + *Sustiva*<sup>®</sup> und *Kivexa*<sup>®</sup> + *Viramune*<sup>®</sup>. Am teuersten sind Kombinationen mit Protease- oder Integraseinhibitoren, deren Verordnungszahlen in der letzten Zeit deutlich angestiegen sind.

Nach Aussage des G-BA im Beratungsgespräch vom 22. November 2011 können sowohl *Truvada*<sup>®</sup> + *Sustiva*<sup>®</sup> als auch *Kivexa*<sup>®</sup> + *Sustiva*<sup>®</sup> als zweckmäßige Vergleichstherapien gelten.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird basierend auf den internationalen Leitlinien, den Verordnungszahlen, den Tagestherapiekosten und dem G-BA-Beratungsgespräch die Kombination aus *Truvada*<sup>®</sup> + *Sustiva*<sup>®</sup> herangezogen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

In den Meta-Analysen der beiden Phase-3-Studien ECHO und THRIVE für Patienten mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  Kopien/ml, die als NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erhalten haben, zeigte sich für virologisches (Viruslast) und immunologisches (CD4-Zellzahl) Ansprechen sowie für virologisches Versagen eine Gleichwertigkeit von Rilpivirin vs. Efavirenz. Bei Einzelbetrachtung der Population mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml in THRIVE – unabhängig von der NRTI-Basistherapie – zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Rilpivirin vs. Efavirenz hinsichtlich des virologischen Ansprechens (90,9 % vs. 83,8 %; Differenz: 7,1 % (95 %-KI: [0,2; 13,9] p = 0,047).

In ECHO und THRIVE wurde das bessere Nebenwirkungsprofil von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz deutlich. Die statistischen Auswertungen der Population mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml bzw. deren Meta-Analysen zeigten für Rilpivirin signifikant weniger unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 im Vergleich zur Efavirenz (OR = 0,50; 95 %-KI [0,30; 0,83] p = 0,008). Zudem zeigten sich unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant weniger zentralnervöse Störungen (OR = 0,53; 95 %-KI [0,37; 0,75] p = 0,0003), Schwindelgefühl (OR = 0,30 95 %-KI [0,19; 0,47] p < 0,00001) und Hautausschläge (OR = 0,36; 95 %-KI [0,15; 0,85] p = 0,02).

Auch die Meta-Analysen zur Veränderung der Lebensqualität nach SF-36 gegenüber Baseline konnten für Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz – jeweils in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil – mit einer SMD 0,21 (95 %-KI: [0,00; 0,41], p = 0,050) einen Vorteil aufweisen. Bei Einzelbetrachtung der Population mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml in THRIVE – unabhängig von der NRTI-Basistherapie – fand sich ein signifikanter Vorteil von Rilpivirin vs. Efavirenz hinsichtlich der Lebensqualität (Differenz: 0,035% (95%-KI: [0,001; 0,070] p = 0,043).

In den Studien ECHO und THRIVE wurden die Komponenten von Eviplera<sup>®</sup> zuzüglich Placebo als separate Tabletten bei mehrmals täglicher Einnahme verabreicht. Dies war

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

notwendig, um eine Verblindung der Studien sicherzustellen. Neben den bereits dargestellten Zusatznutzen-Aspekten aus den Bereichen Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität ist jedoch ergänzend von einem Zusatznutzen auszugehen, der sich durch die Formulierung von Eviplera® als Single-Tablet-Regime (STR) ergibt.

Aktuelle randomisiert-kontrollierte Studien zeigen eine signifikant verbesserte Adhärenz und damit einhergehend eine bessere virale Suppression zu Gunsten einer Einmalgabe der Therapie im Vergleich zur Zweimalgabe. Die Ergebnisse fallen noch deutlicher aus, wenn nur nicht vorbehandelte Patienten oder STR betrachtet werden. Auch eine Verminderung von Krankenhauseinweisungen wurde in einer Studie zu STR berichtet.

Im Umkehrschluss bedingt verminderte Adhärenz eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen bzw. für die Entwicklung von Resistenzmutationen. Ein erneutes Ansteigen der Viruslast erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine klinische Krankheitsprogression (AIDS-assoziierte Erkrankungen oder Tod), sowie die unbedingte Notwendigkeit einer Umstellung auf andere, meist komplexere und kostenintensivere Therapieoptionen. Diese Daten werden ausführlich in Kapitel 4.3.2.3.3 dargestellt.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	HIV-1 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und*



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Als Datenquellen für das Dossier wurden die Publikationen sowie die vollständigen Studienberichte zu Woche 48 herangezogen und differenzierte nachträgliche Analysen zur Subgruppe der Population mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, da diese für die Zulassungen durch FDA und EMA nicht vorzulegen waren. Die detaillierten Studienberichte der 96-Wochen-Auswertungen lagen Gilead zum Zeitpunkt der Datenauswertung nicht vor.

Die Patientenzahlen waren durch die nachträglichen Analysen im Vergleich zu der ursprünglichen Gesamtstudienpopulation deutlich reduziert (n=544 statt n=1368). Dennoch zeigten sich signifikante Vorteile von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil gegenüber Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei den unerwünschten Ereignissen. Dies betrifft insbesondere Ereignisse der Grade 3 und 4, d.h. schwere und potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse, für die eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens nachgewiesen werden konnte. Bei Betrachtung der Einzelereignisse Schwindelgefühle und Hautausschlag fand sich gemäß der quantitativen Operationalisierung des IQWiG nach A11-02 eine „moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens“.

Bei weiteren Endpunkten lassen die in den Meta-Analysen sichtbaren Trends zugunsten Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil ebenfalls einen Vorteil des neuen Therapieregimes erwarten, erreichten jedoch - möglicherweise bedingt durch die unterpowerten Patientenpopulationen auf Grund der nachträglichen Analysen - nicht das Signifikanzniveau.

Die Vorteile hinsichtlich schwerer und potentiell tödlicher unerwünschter Ereignisse sowie auch Einzelereignisse wie Schwindelgefühl oder Hautausschlag können sich maßgeblich auf die Adhärenz auswirken, insbesondere bei der voraussichtlichen Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie bei HIV-infizierten Patienten. Die Adhärenz korreliert wiederum mit Krankheitsprogression, Resistenzentwicklung und Morbidität bzw. Mortalität, wie in großen Studien aufgezeigt wurde, die ebenfalls im Dossier beschrieben werden.

Die Beschreibung dieser Studien dient der Evidenzaufbereitung hinsichtlich des Zusatznutzens eines STR, da dieser am STR Eviplera<sup>®</sup> nicht direkt sondern nur anhand der Wirkstoffkombination Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil untersucht wurde. Die Zulassungsentscheidung bei der EMA und der FDA basiert auf den 48-Wochen-Analysen der Daten der zwei konfirmatorischen randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien mit der Kombination aus NRTI-Basistherapie plus der NNRTI-Einzelsubstanzen Rilpivirin oder Efavirenz sowie dem Beleg der Bioäquivalenz für das Kombinationsarzneimittel Eviplera<sup>®</sup> vs. der Einzelsubstanzen in entsprechenden Studien. Diese Daten wurden in beiden Zulassungsverfahren als ausreichend für den Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit bewertet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RCTs zur Untersuchung eines STR im Vergleich zu einer Wirkstoffkombination in mehreren Tabletten würden insbesondere Herausforderungen hinsichtlich der Verblindung implizieren.

Ein Vergleich der beiden STR Eviplera<sup>®</sup> und Atripla<sup>®</sup> erfolgt zurzeit durch die randomisierte open-label Phase-3b-Studie (GS-US-264-0110). Eine entsprechende Studie zum direkten Vergleich zwischen dem Eintablettenregime, dem STR, und einem entsprechenden (auch mehrmals täglich einzunehmendem) Kombinationsregime existiert nicht. Das vorliegende Dossier präsentiert eine umfassende Aufarbeitung der Evidenz, um eine entsprechende Schlussfolgerung zum Zusatznutzen eines STR zuzulassen (z.B. anhand des Zusatznutzens des STR Atripla<sup>®</sup> gegenüber einem Non-STR Truvada<sup>®</sup> + Sustiva<sup>®</sup>).

Insbesondere für bislang nicht vorbehandelte Patienten spielt die Adhärenz aufgrund der zu erwartenden lebenslangen Einnahmedauer eine zentrale Rolle. Bisher ist ein im Markt befindliches STR nur für vorbehandelte Patienten verfügbar (Atripla<sup>®</sup>, nur für vorbehandelte Patienten mit Viruslast  $\leq 50$  Kopien/ml zugelassen). Mit Eviplera<sup>®</sup> steht nun erstmals ein STR für nicht vorbehandelte HIV-1-Patienten zur Verfügung. Zusätzlich bietet Eviplera<sup>®</sup> durch seine neue NNRTI-Komponente ein verbessertes Verträglichkeitsprofil insbesondere in Bezug auf zentralnervöse Nebenwirkungen im Vergleich zu Therapiekombinationen, die Efavirenz enthalten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Ende 2011 lebten in Deutschland etwa 73.000 Patienten mit einer HIV-Infektion, 52.000 von ihnen wurden antiretroviral therapiert, 2700 wurden neu diagnostiziert. Etwa die Hälfte der unbehandelten Patienten weisen eine Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml auf. Davon nehmen ca. 20 % Protonenpumpeninhibitoren ein und weisen damit eine Kontraindikation gegenüber Eviplera<sup>®</sup> auf.

Die akute HIV-Infektion führt bei etwa der Hälfte der Betroffenen einige Tage bis Wochen nach Ansteckung zu unspezifischen Infektionszeichen. Es folgt eine weitgehend symptomfreie Phase, die zwischen einigen Monaten und mehreren Jahren andauern kann. Durch zunehmenden Verlust der Immunkompetenz treten danach Krankheitssymptome auf (B-Symptomatik). Zudem kann die chronische Entzündungsreaktion des Körpers zu Organschäden und/oder verfrühten Alterungsprozessen führen. Unbehandelt führt die HIV-Infektion im Mittel bereits nach 14 Jahren bei knapp 70 % der Betroffenen zu AIDS oder Tod. Eine vollständige Heilung der Erkrankung ist bisher nicht möglich.

Durch die sogenannte Hoch-Aktive Antiretrovirale Therapie (HAART) - kann die HIV-Infektion effektiv unterdrückt und damit die Krankheitsprogression verhindert werden. Auch das Transmissionsrisiko ist bei behandelten HIV-infizierten Patienten deutlich reduziert.

Der Therapiestart wird durch mehrere Faktoren bestimmt, die in den Leitlinien definiert werden, um den optimalen Erhalt eines guten Gesundheitsstatus zu ermöglichen. Etwa 20 bis 33 % aller Patienten zeigen allerdings schon im ersten Jahr der Behandlung ein Therapieversagen mit erneutem Anstieg der Viruslast, der in etwa 90 % aller Fälle nicht mit einem virologischen Versagen sondern mit mangelnder Adhärenz zusammenhängt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die antiretrovirale Kombinationstherapie (ART, HAART) hat zu einer drastischen Reduktion der Mortalität und Morbidität, sowie des Transmissionsrisikos bei behandelten HIV-infizierten Patienten geführt. Die lebenslange Adhärenz zur antiretroviralen Therapie stellt jedoch eine Herausforderung dar. Nebenwirkungen, die Komplexität der Dosierung sowie das Auftreten von Resistenzen schränken multifaktoriell die Aktivität der Arzneimittel ein.

Eine verbesserte Verträglichkeit und Sicherheit sowie einfache Therapieregime sind damit die entscheidenden Erfolgsfaktoren für eine gute Adhärenz und eine verminderte Resistenzentwicklung.

Zwischen der Therapietreue und der virologischen Suppression sowie Viruslast, CD4-Zellzahl und Mortalität existieren signifikante Korrelationen.

Umgekehrt erhöht suboptimale Adhärenz insbesondere auch das Risiko einer Resistenzentwicklung. Bei nicht ausreichenden aber dennoch vorhandenen Substanzspiegeln (z.B. aufgrund unregelmäßiger Tabletteneinnahme) wird ein Selektionsdruck auf das hoch mutationsfähige HI-Virus ausgeübt.

Ein STR mit entsprechend maximal reduzierter Tablettenzahl leistet einen entscheidenden Beitrag zur Adhärenz. Auch haben Patienten, die alle benötigten Substanzen in einer STR-Kombinationstablette einnehmen, nicht die Möglichkeit, bewusst oder unbewusst die Einnahme einzelner Substanzen durch selektive Adhärenz wegzulassen. Somit wird das Risiko der Entstehung von Resistenzmutationen im Vergleich zur Einnahme als Einzelsubstanzen in hohem Maß reduziert.

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Eviplera*<sup>®</sup>] ist die erste Wirkstoffkombination in Form eines STR, die für nicht vorbehandelte Patienten zugelassen ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	HIV-1 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	974

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	HIV-1 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Nicht vorbehandelte erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Erheblich	974

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	HIV-1 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	13.157 €	12.814.918 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
12.814.918 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	HIV-1 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast $\leq$ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Nicht vorbehandelte erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq$ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	13.157 €	12.814.918 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
12.814.918 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	HIV-1 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast $\leq$ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil + Efavirenz [Truvada <sup>®</sup> + Sustiva <sup>®</sup> ]	Nicht vorbehandelte erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq$ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	13.135 €	12.793.490 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Eviplera<sup>®</sup> ist zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von  $\leq$  100 000 HIV-1-RNA zugelassen. Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Eviplera<sup>®</sup> einmal täglich oral. Eviplera<sup>®</sup> muss zu einer Mahlzeit eingenommen werden und darf nicht gleichzeitig mit einigen Antikonvulsiva, bestimmten antimykobakteriellen Substanzen, Protonenpumpeninhibitoren, systemischem Dexamethason oder Johanniskraut angewendet werden, da es dadurch zu einem signifikanten Absinken der Plasmakonzentration von Rilpivirin und nachfolgend zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera<sup>®</sup> kommen kann.

Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte der Anwendung von Eviplera<sup>®</sup> ein Resistenztest vorausgehen.

Basierend auf allen verfügbaren *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten von nicht vorbehandelten Personen kann das Vorhandensein folgender Resistenz-assoziiierter Mutationen zu Studienbeginn die Wirkung von Eviplera<sup>®</sup> beeinträchtigen: K65R, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, H221Y,



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

F227C, M230I und M230L. Diese Resistenz-assoziierten Mutationen sollen nur eine Anleitung für die Anwendung von Eviplera<sup>®</sup> in der nicht vorbehandelten Population sein.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Die Anwendung von Eviplera<sup>®</sup> wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min). Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Eviplera<sup>®</sup> zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate zu überwachen. Bei allen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Eviplera erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen.

Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Eviplera<sup>®</sup> angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofoviridisoproxil auch als Einzelpräparate zur Verfügung.

Eviplera<sup>®</sup> sollte bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B) mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wird nicht empfohlen.