

IQWiG-Berichte – Nr. 380

**Elvitegravir/Cobicistat/
Emtricitabin/
Tenofoviralfenamid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-61
Version: 1.0
Stand: 30.03.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.12.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-61

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Niemetz, Kassel

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Dorothea Gechter
- Wolfram Groß
- Sarah Mostard
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram
- Min Zhou

Schlagwörter: Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviralfenamid, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellungen	15
2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene.....	17
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	17
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	17
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	18
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	31
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	31
2.3.2.2 Ergebnisse.....	34
2.3.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	46
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	55
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	55
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	58
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	59
2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren.....	64
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	64
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	64
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	64
2.5 Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene.....	65
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	65
2.5.1.1 Eingeschlossene Studien.....	65
2.5.1.2 Studiencharakteristika.....	66
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	72
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	72

2.5.2.2	Verzerrungspotenzial	73
2.5.2.3	Ergebnisse	75
2.5.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	83
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	86
2.5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	86
2.5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	89
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien	90
2.6	Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	92
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool	92
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	92
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	92
2.7	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	93
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	95
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	95
2.8.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	97
2.8.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	97
2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	98
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	104
2.8.2.3.1	Informationsbeschaffung	104
2.8.2.3.2	Studienpool	106
2.8.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 3)	108
2.8.2.4.1	Studiendesign und Population	108
2.8.2.4.2	Verzerrungspotenzial	112
2.8.2.4.3	Ergebnisse	113
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung 1)	120
2.8.2.5.1	Studiendesign und Population	120
2.8.2.5.2	Verzerrungspotenzial	120
2.8.2.5.3	Ergebnisse	121
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	122
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	122
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	123

2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	123
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	124
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	126
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	126
2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	126
2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	126
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	126
3	Kosten der Therapie	128
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	128
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	128
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	128
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	128
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	129
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	130
3.2.1	Behandlungsdauer	130
3.2.2	Verbrauch	131
3.2.3	Kosten.....	131
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	131
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	131
3.2.6	Versorgungsanteile	131
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	132
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	133
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	133
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	133
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	134
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	135
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	136
5	Literatur	138

Anhang A – Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene): Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen	144
Anhang B – Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene): Ergänzende Darstellung von Forest-Plots zu Woche 96	147
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF).....	149
C.1 – Studie 292-0104.....	149
C.2 – Studie 292-0111	153
C.3 – Studie 236-0102.....	157
Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 3, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie)	162
D.1 – Studie 292-0109.....	162
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	166

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF	4
Tabelle 3: EVG/COBI/FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF	15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF	18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF	19
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF	23
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Nierenfunktion) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF	27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF	28
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF	31
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF	33
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)	35
Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)	38
Tabelle 14: Subgruppen (Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)	47
Tabelle 15: Subgruppen (SUE) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)	48
Tabelle 16: Subgruppen (spezifische UE) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)	49
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF	56
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF	58
Tabelle 19: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a) .	65

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	67
Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	68
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	70
Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a) ..	71
Tabelle 24: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a) ..	73
Tabelle 25: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	74
Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	76
Tabelle 27: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	78
Tabelle 28: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	85
Tabelle 29: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	87
Tabelle 30: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	89
Tabelle 31: EVG/COBI/FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	93
Tabelle 32: Zweckmäßige Vergleichstherapie und Vergleichstherapie des pU zur Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF	95
Tabelle 33: Ergebnisse (Snapshot Algorithmus und HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	102
Tabelle 34: EVG/COBI/FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ..	133
Tabelle 35: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	134
Tabelle 36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	135
Tabelle 37: Ergebnisse (Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (48 Wochen)	144

Tabelle 38: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	149
Tabelle 39: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	151
Tabelle 40: Häufige schwere UE Grad 3 und 4 ^a ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	152
Tabelle 41: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	153
Tabelle 42: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	155
Tabelle 43: Häufige schwere UE Grad 3 bis 4 ^a ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	156
Tabelle 44: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	157
Tabelle 45: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	159
Tabelle 46: Häufige UE, die zum Abbruch geführt haben ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	160
Tabelle 47: Häufige schwere UE Grad 3 und 4 ^a ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF	161
Tabelle 48: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz ^a)	162
Tabelle 49: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz).....	164
Tabelle 50: Häufige schwere UE Grad 3 bis 4 ^a ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz)	165

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Datenlage für die Nutzenbewertung (therapienaive Erwachsene)	18
Abbildung 2: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich (therapienaive Erwachsene) .	107
Abbildung 3: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (Missing = Failure) zu Woche 48.....	146
Abbildung 4: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (Missing = Excluded) zu Woche 48.....	146
Abbildung 5: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) zu Woche 96.....	147
Abbildung 6: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt virologisches Ansprechen (Missing = Excluded) zu Woche 96	147
Abbildung 7: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt virologisches Ansprechen (Missing = Failure) zu Woche 96	148
Abbildung 8: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) zu Woche 96.....	148

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	acquired immune deficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir geboostert mit Ritonavir
ATV/co	Atazanavir geboostert mit Cobicistat
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDI	Didanosin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EVG	Elvitegravir
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
M = E	Missing = Excluded

Abkürzung	Bedeutung
M = F	Missing = Failure
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MRC	Maraviroc
NRTI	nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP	Nevirapin
OR	Odds Ratio
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff der MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAL	Raltegravir
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RR	relatives Risiko
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.12.2015 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.12.2015 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotid-analoga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	Therapienaive Jugendliche ^b	Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin
3	Vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
4	Vorbehandelte Jugendliche ^b	
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid		

Innerhalb der vorbehandelten Patienten (Fragestellungen 3 und 4) unterscheidet der pU zwischen folgenden Patientengruppen:

- für Patienten mit Umstellungsindikation (z. B. beim Vorliegen von Therapieversagen oder Nebenwirkungen) benennt der pU den Wechsel auf eine individuelle antiretrovirale

Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie;

- für Patienten ohne Umstellungsindikation operationalisiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie als das Fortführen der bestehenden Therapie.

Diesem Vorgehen des pU wird gefolgt. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Studienpool und Studiencharakteristika

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien für Fragestellung 1 identifiziert.

Die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) erfolgte auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs. Es wurden 5 potenziell relevante Studien identifiziert (3 Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF [292-0102, 292-0104, 292-0111] und 2 Studien zu EVF/FTC/TDF [236-0102 und 236-0104] jeweils gegenüber dem Brückenkompator Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [EVG/COBI/FTC/TDF]).

Studien mit der Intervention

Bei den Studien 292-0102, 292-0104 und 292-0111 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Es wurden jeweils terapienaive Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion eingeschlossen. Alle 3 Studien sind noch nicht abgeschlossen. Für die Bewertung lagen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien 292-0102, 292-0104 und 292-0111) und 96 Wochen (Studien 292-0104 und 292-0111) vor. Die zu prüfende Intervention EVG/COBI/FTC/TAF wurde in den Studien zulassungskonform einmal täglich oral zum Essen verabreicht. Der Brückenkompator EVG/COBI/FTC/TDF wurde in allen Studien ebenfalls einmal täglich oral zum Essen eingenommen.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei den Studien 236-0102 und 236-0104 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EFV/FTC/TDF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Es wurden jeweils terapienaive Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion eingeschlossen. Für die Bewertung liegen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien 236-0104, 236-0102) und 96 Wochen (Studie 236-0102) vor. Die Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF sowie der Brückenkompator EVG/COBI/FTC/TDF wurden in den Studien einmal täglich oral als Fixkombination verabreicht.

Ähnlichkeit der Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF im indirekten Vergleich

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der 5 Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der Patientencharakteristika hinreichend ähnlich sind.

Auswertungszeitpunkte

In der Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen, da die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten für die vorliegende chronische Indikation als sinnvoll erachtet wird. Dies führt dazu, dass die Ergebnisse von 2 der 5 relevanten Studien (292-0102 und 236-0104; 242 Patienten von insgesamt 2693 Patienten), für die nur 48-Wochen-Daten vorliegen, nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden. Der Anteil der im indirekten Vergleich nicht berücksichtigten Patienten ist allerdings mit ca. 10 % relativ klein. Somit liegen für den adjustierten indirekten Vergleich 2 Studien auf der Seite von EVG/COBI/FTC/TAF und 1 Studie auf der Seite von EFV/FTC/TDF vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle Studien als niedrig eingestuft. Auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde verzichtet, da für den vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich keine Konsistenzprüfung möglich war und daher grundsätzlich eine geringe Ergebnissicherheit vorliegt.

*Ergebnisse**Mortalität*

- Gesamtmortalität

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

Morbidität

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

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus, Missing = Failure, Missing = Excluded) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF. Für den Endpunkt CD4-Zellzahl zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter

Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Die klinische Relevanz dieser Verbesserung ist jedoch unklar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, da der Effekt beim an sich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) maßgeblich ist.

- Gesundheitszustand

Für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesundheitszustand lagen keine Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- SUE

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

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor. Es ergibt sich Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF für Kaukasier. Für Nicht-Kaukasier ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

- Schwere UE (Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien mit der Intervention eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Folglich ist auch ein indirekter Vergleiches auf Basis des Gesamtstudienpools nicht sinnvoll berechenbar und interpretierbar. In adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine der Studien 292-0104 und 292-0111 berücksichtigt wurde, zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Aus den Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich EFV/FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UE; Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß der Effekte ist bei diesen Endpunkten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

- Psychiatrische Erkrankungen

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

Zusätzlich zeigt sich bei diesem Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FCT/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF für Patienten ≥ 40 Jahre. Für Patienten < 40 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapie-naiven Erwachsenen wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit (Anhaltspunkt).

Der positive Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten, die 40 Jahre oder älter sind (Ausmaß: gering).

Auf der negativen Seite zeigen sich ein geringerer Nutzen für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (Ausmaß: beträchtlich) sowie ein höherer Schaden für die Endpunkte SUE (Ausmaß: erheblich) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Ausmaß: beträchtlich).

In der Abwägung wiegt der positive Effekt geringen Ausmaßes, der zudem nur in der Subgruppe der Patienten ≥ 40 Jahre besteht, die negativen Effekte nicht auf. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass die negativen Effekte aus den Kategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen bzw. Nebenwirkungen stammen.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene)

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wurde die Studie 292-0109 eingeschlossen.

Bei der Studie 292-0109 handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten. In die Studie wurden virologisch suppressierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien des pU mit einem Therapieregime bestehend aus der festen Sockeltherapie FTC/TDF und einer 3. antiretroviralen Substanz behandelt wurden. Als 3. Substanz kamen dabei Efavirenz, Elvitegravir geboostert mit Cobicistat oder Atazanavir geboostert mit Cobicistat oder Ritonavir infrage. Es wurden insgesamt 1443 Patienten randomisiert, 963 Patienten in den EVG/COBI/FTC/TAF Arm und 480 Patienten in den Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie). Die geplante Behandlungsdauer in der Studie beträgt 96 Wochen, allerdings liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung erst Ergebnisse zum Auswertungszeitraum 48 Wochen vor. Die in den Studien eingesetzten antiretroviralen Substanzen wurden gemäß ihrer Zulassung verabreicht.

Auf Basis einer inhaltlichen Prüfung der untersuchten Patientenpopulation lässt sich feststellen, dass in die Studie 292-0109 überwiegend Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag (z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen). Somit kann die Studie 292-0109 auf Basis der Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Es besteht jedoch eine Restunsicherheit, ob in die Studie auch ein geringer Anteil von Patienten mit Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde.

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

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Alle Endpunkte mit Ausnahme der Gesamtmortalität, der SUE und der schweren UE (Grad 3-4) werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

Morbidität

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

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

Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Es ist allerdings möglich, dass dieses Ergebnis durch den verwendeten Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird. Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse der im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen mit Verwendung anderer Algorithmen (Missing = Failure und Missing = Excluded) betrachtet. Aus diesen Analysen ergeben sich diskrepante Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz; diese Analysen können damit nicht den vom pU dargestellten statistisch signifikanten Effekt unterstützen.

Alle 3 Auswertungen (Snapshot, Missing = Failure und Missing = Excluded) können jedoch verzerrt sein, wenn sich die Anteile an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster, die die Therapie abgebrochen haben und für die zuletzt ein Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gemessen wurde, zwischen den Studienarmen unterscheiden. Diese Patienten werden in den Auswertungen nicht als Patienten mit virologischem Ansprechen gewertet (Snapshot, Missing = Failure) bzw. aus den Analysen ausgeschlossen (Missing = Excluded). Die Verzerrung kann dadurch entstehen, dass diese Patienten nicht als Ansprecher gewertet werden, obwohl sie zum letzten gemessenen Zeitpunkt auf die Therapie angesprochen haben.

Der Anteil an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungsfenster, deren letzter gemessener Wert < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gewesen ist und die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben, unterscheiden sich im Snapshot-Algorithmus zwischen den Therapiearmen deutlich (7/959 [0,7 %] im Interventions-Arm, 20/477 [4,2 %] im Vergleichs-Arm). Daher wird zur Überprüfung der Robustheit des Effekts für den Endpunkt virologisches Ansprechen eine Ersetzungsstrategie angewendet. Dazu werden die Werte für Patienten ohne virologische Daten im Auswertungsfenster wie folgt ersetzt: für die Patienten, bei denen vor dem 48-Wochen-Auswertungsfenster zuletzt ein Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gemessen wurde und die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben, wurde angenommen, dass die Ansprechraten den jeweils in den Therapiearmen beobachteten Ansprechraten entsprechen. Das Ergebnis der Ersetzungsstrategie zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen. Somit ist das Ergebnis zum virologischen Ansprechen mit dem Snapshot-Algorithmus nicht robust und wird durch Ereignisse wie z. B. Therapieabbruch bei Patienten mit zuletzt gemessenen Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml verzerrt.

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich somit für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF 36 – körperlicher Summenscore

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

- SF 36 – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g betrachtet. Das 95 % KI liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

- Schwere UE (Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch) vor. Für kaukasische Patienten ergibt sich für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF. Für nicht-kaukasische Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

- Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Für diesen Endpunkt besteht jedoch eine Unsicherheit, weil in die Studie möglicherweise Patienten mit einer Umstellungsindikation eingeschlossen wurden.

Betrachtet man die Raten der Patienten, die einen Therapieabbruch (jedweder Ursache) durchgeführt haben, so zeigt sich in der Studie 292-0109 bereits nach 4 Wochen Behandlung, dass tendenziell weniger Patienten im Interventionsarm als im Vergleichsarm die Therapie abgebrochen haben (0,1 % vs. 1,0 %). Im Vergleich dazu beträgt der Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen lediglich 1,6 %. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass der statistisch signifikante Effekt im Abbruch wegen UE auf Patienten zurückzuführen ist, die unter ihrer bisherigen Therapie bereits vor Studienbeginn unter belastenden Nebenwirkungen gelitten haben. Das Ergebnis für den Endpunkt Abbruch aufgrund von UE wird daher insgesamt als nicht sicher interpretierbar eingeschätzt. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Erkrankungen des Nervensystems

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

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau verbleiben je ein positiver und ein negativer Effekt.

Für schwere UE liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß gering) bei Kaukasiern vor. Da allerdings Patienten kaukasischer Herkunft die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen, wird keine separate Abwägung für Kaukasier und nicht-Kaukasier vorgenommen. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden (Ausmaß: beträchtlich), jedoch nur bei Männern. Dies führt zu einer getrennten Abwägung des Zusatznutzens bei Männern und Frauen.

Für die Frauen verbleibt ausschließlich ein positiver Effekt in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen, sodass für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Für Männer verbleiben ein positiver Effekt in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen und ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen – jeweils mit gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt). Das Ausmaß des positiven Effekt für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) ist jedoch nur gering und wird damit durch einen beträchtlichen höheren Schaden für den Endpunkt der (nicht schwerwiegende) Erkrankungen des Nervensystems aufgehoben. Insgesamt gibt es daher für Männer keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für vorbehandelte HIV-infizierte Patienten mit Umstellungsindikation liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientenpopulation kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2 und 4 (therapienaive bzw. vorbehandelte Jugendliche)

Der pU legt für terapienaive bzw. vorbehandelte Jugendliche keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin bzw. individuelle antiretrovirale Therapie) vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit für terapienaive bzw. vorbehandelte Jugendliche nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Zusammenfassung

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

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

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen	
2	Therapienaive Jugendliche ^b	Efavirenz in Kombination mit Abacavir und 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.	Männer	Zusatznutzen nicht belegt
			Frauen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)			Zusatznutzen nicht belegt
4	Vorbehandelte Jugendliche ^b			Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; 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 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.

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

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	Therapienaive Jugendliche ^b	Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin
3	Vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
4	Vorbehandelte Jugendliche ^b	

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofovirafenamid

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Therapie des G-BA für alle Fragestellungen. Innerhalb der vorbehandelten Patienten (Fragestellungen 3 und 4) unterscheidet er zwischen folgenden Patientengruppen:

- für Patienten mit Umstellungsindikation (z. B. beim Vorliegen von Therapieversagen oder Nebenwirkungen) benennt der pU den Wechsel auf eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie;
- für Patienten ohne Umstellungsindikation (z. B. aufgrund eines virologischen Versagens, Resistenzbildung oder von Nebenwirkungen) operationalisiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie als das Fortführen der bestehenden Therapie.

Dem Vorgehen des pU, dass bei Patienten mit und ohne Umstellungsindikation zwischen unterschiedlichen Operationalisierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu

unterscheiden ist, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie und ihre Eignung für die eingeschlossene Population werden in den Studien überprüft (siehe auch Abschnitt 2.8.1).

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

2.3 Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu EVG/COBI/FTC/TAF (Stand zum 15.10.2015)
- bibliografische Recherche zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 19.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 20.10.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.10.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 13.01.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.01.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

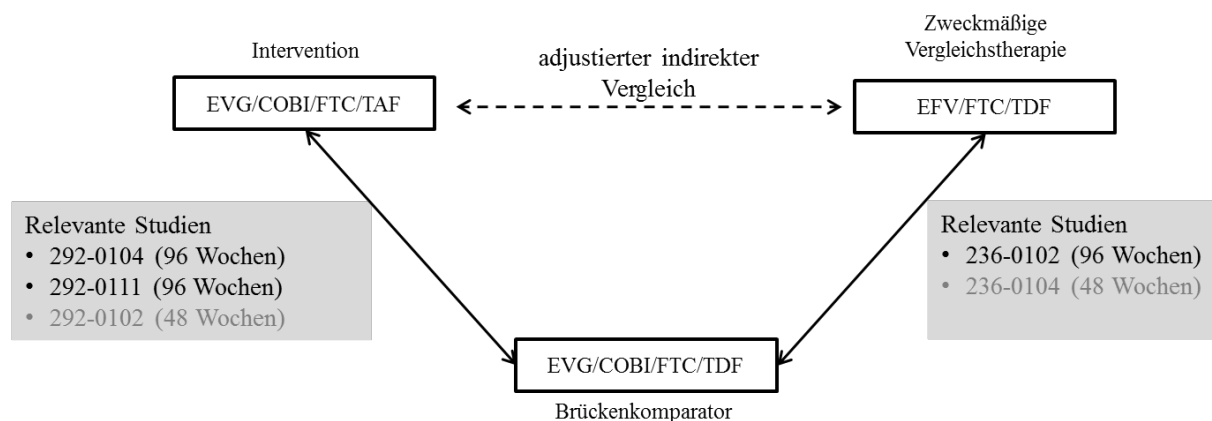
Der pU identifiziert keine Studien, die EVG/COBI/FTC/TAF direkt mit Efavirenz in Kombination mit Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin (EFV/FTC/TDF) vergleichen. Zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EFV/FTC/TDF legt der pU stattdessen in Modul 4 A des Dossiers einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Efavirenz/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) vor.

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Intervention			
GS-US-292-0102 (292-0102) ^b	ja	ja	nein
GS-US-292-0104 (292-0104) ^b	ja	ja	nein
GS-US-292-0111 (292-0111) ^b	ja	ja	nein
Studien mit zVT			
GS-US-236-0102 (236-0102) ^b	nein	ja	nein
GS-US-236-0104 (236-0104) ^b	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird nachfolgend mit der Kurzbezeichnung genannt. COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; TDF: Tenofoviridisoproxil; TAF: Tenofovirafenamid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung ist in Abbildung 1 dargestellt und stimmt mit demjenigen des pU überein.



COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil

Abbildung 1: Datenlage für die Nutzenbewertung (therapienaive Erwachsene)

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Intervention						
292-0102	RCT, doppelblind, parallel ^b	Antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene mit Plasma HIV-1-RNA Viruslast ≥ 5000 Kopien/ml und einer eGFR ≥ 70 ml/min	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 113) EVG/COBI/FTC/TDF (N = 58)	Screening: 35 Tage vor Therapiebeginn Randomisierte Behandlung: 48 Wochen + Zeit bis zur Entblindung, danach besteht für alle Studienteilnehmer die Möglichkeit EVG/COBI/FTC/TAF unverblindet zu erhalten Nachbeobachtung: 30 Tage	37 Zentren in Amerika (Puerto Rico, USA) 12/2011–laufend Datenschnitt Woche 96: 03/2014 ^c	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 24 sekundär: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse), virologisches Ansprechen zu Woche 48, Veränderung der CD4-Zellzahl, Mortalität, UE
292-0104	RCT, doppelblind, parallel ^d	Antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene mit Plasma HIV-1-RNA Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml und einer eGFR ≥ 50 ml/min	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 438) EVG/COBI/FTC/TDF (N = 434)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: 96 Wochen ^e + Zeit bis zur Entblindung Nachbeobachtung: 30 Tage	120 Zentren in Australien, Belgien, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Schweiz, Spanien, Thailand, USA, Vereinigtes Königreich 12/2012–laufend Datenschnitte: Woche 48: 08/2014 Woche 96: 07/2015	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse), virologisches Ansprechen zu Woche 96, Veränderung der CD4-Zellzahl, Gesundheitszustand, Lebensqualität, Mortalität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Intervention						
292-0111	RCT, doppelblind, parallel ^d	Antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene mit Plasma HIV-1-RNA Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml und einer eGFR ≥ 50 ml/min	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 435) EVG/COBI/FTC/TDF (N = 437)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: 96 Wochen ^f + Zeit bis zur Entblindung Nachbeobachtung: 30 Tage	121 Zentren in Dominikanischer Republik, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Portugal, Schweden, USA, Vereinigtes Königreich 03/2013–laufend Datenschnitte: Woche 48: 09/2014 Woche 96: 08/2015	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse), virologisches Ansprechen zu Woche 96, Veränderung der CD4-Zellzahl, Gesundheitszustand, Lebensqualität, Mortalität, UE
Studien mit zVT						
236-0102	RCT, doppelblind, parallel ^b	Antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene mit Viruslast HIV-1-RNA Level ≥ 5000 Kopien/ml und einer eGFR ≥ 70 ml/min	EVG/COBI/FTC/TDF (N = 353) EFV/FTC/TDF (N = 354)	Screening: 35 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: 96 Wochen ^g + Zeit bis zur Entblindung Nachbeobachtung: 30 Tage	102 Zentren in Amerika (Puerto Rico, USA) 03/2010–09/2014 ^h Datenschnitte: Woche 48: 08/2011 Woche 96: 07/2012	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse), virologisches Ansprechen zu Woche 96, Veränderung der CD4-Zellzahl, Mortalität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
236-0104	RCT, doppelblind, parallel ^b	Antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene mit Plasma HIV-1-RNA Viruslast ≥ 5000 Kopien/ml und einer eGFR ≥ 80 ml/min	EVG/COBI/FTC/TDF (N = 48) EFV/FTC/TDF (N = 23)	Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: 48 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Woche 60), danach konnten alle Studienteilnehmer EVG/COBI/FTC/TDF unverblindet erhalten Nachbeobachtung: 30 Tage	30 Zentren in USA 03/2009–09/2013 Datenschnitt Woche 96: 08/2011 ^c	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 24 sekundär: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse), virologisches Ansprechen zu Woche 48, Veränderung der CD4-Zellzahl, Mortalität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: stratifiziert nach HIV-1-RNA ($\leq 100\,000$ Kopien/ml, $> 100\,000$ Kopien/ml) beim Screening

c: Die Ergebnisse der randomisierten Behandlungsphase aus dem 96-Wochen-Studienbericht beziehen sich auf Woche 48 (+Zeit bis zur Entblindung).

d: stratifiziert nach HIV-1-RNA ($\leq 100\,000$ Kopien/ml, $> 100\,000$ Kopien/ml bis $\leq 400\,000$ Kopien/ml oder $> 400\,000$ Kopien/ml), CD-4 Zellzahl (< 50 Zellen/ μ l, 50–199 Zellen/ μ l oder ≥ 200 Zellen/ μ l) und Region (USA, nicht USA) beim Screening.

e: Gemäß Amendment 3 zum Studienprotokoll (18.12.2014) wurde die verblindete Phase von 96 auf 144 Wochen (+ Zeit bis zur Entblindung) verlängert. Nach der Entblindung besteht die Möglichkeit für alle Studienteilnehmer, außer denen im Vereinigten Königreich, EVG/COBI/FTC/TAF unverblindet zu bekommen, bis das Produkt kommerziell verfügbar ist oder Gilead die Studie in den entsprechenden Ländern abbricht.

f: Gemäß Amendment 2 zum Studienprotokoll (18.12.2014) wurde die verblindete Phase von 96 auf 144 Wochen (+ Zeit bis zur Entblindung) verlängert. Nach der Entblindung besteht die Möglichkeit für alle Studienteilnehmer, außer denen im Vereinigten Königreich, EVG/COBI/FTC/TAF unverblindet zu bekommen, bis das Produkt kommerziell verfügbar ist oder Gilead die Studie in den entsprechenden Ländern abbricht.

g: Gemäß Amendment 2 zum Studienprotokoll (19.01.2012) wurde die verblindete Phase von 96 auf 192 Wochen (+ Zeit bis zur Verblindung) verlängert. Nach der Entblindung besteht die Möglichkeit für alle Studienteilnehmer, EVG/COBI/FTC/TDF unverblindet zu bekommen, bis das Produkt kommerziell verfügbar ist oder Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt.

h: in dieser Dossierbewertung liegen nur Daten zu Woche 48 und Woche 96 vor.

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gemäß Cockcroft-Gault-Formel); EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit Intervention			
292-0102	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TAF 10 mg (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TDF 1-mal/Tag oral zum Essen	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg ^a (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TAF 1-mal/Tag oral zum Essen	Vorbehandlung: Keine Vorbehandlung mit antiretroviralen Therapien ^b Nicht erlaubte Begleitbehandlung: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren, Johanniskraut)
292-0104	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TAF 10 mg (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TDF 1-mal/Tag oral zum Essen	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg ^a (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TAF 1-mal/Tag oral zum Essen	Vorbehandlung: Keine Vorbehandlung mit antiretroviralen Therapien ^c Nicht erlaubte Begleitbehandlung: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren, Johanniskraut)
292-0111	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TAF 10 mg (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TDF 1-mal/Tag oral zum Essen	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg ^a (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TAF 1-mal/Tag oral zum Essen	Vorbehandlung: Keine Vorbehandlung mit antiretroviralen Therapien ^c Nicht erlaubte Begleitbehandlung: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren, Johanniskraut)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit zVT			
236-0102	EFV 600 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg (Fixkombination) 1-mal/Tag oral auf leeren Magen vor dem Zubettgehen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TDF 1-mal/Tag oral zum Essen	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg ^a (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen + Placebo für EFV/FTC/TDF 1-mal/Tag oral auf leeren Magen vor dem Zubettgehen	Vorbehandlung: Keine Vorbehandlung mit antiretroviralen Therapien Nicht erlaubte Begleitbehandlung: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren, Johanniskraut)
236-0104	EFV 600 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg (Fixkombination) 1-mal/Tag oral auf leeren Magen vor dem Zubettgehen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TDF 1-mal/Tag oral zum Essen	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg ^a (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen + Placebo für EFV/FTC/TDF 1-mal/Tag oral auf leeren Magen vor dem Zubettgehen	Vorbehandlung: Keine Vorbehandlung mit antiretroviralen Therapien Nicht erlaubte Begleitbehandlung: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren, Johanniskraut)
a: entspricht 245 mg Tenofovirdisoproxil b: In der Extensionsphase (optionale Möglichkeit nach der randomisierten Phase EVG/COBI/FTC/TAF zu bekommen) der Studie konnten zusätzlich Patienten aus der Studie GS-US-299-0102 eingeschlossen werden, die mit Darunavir + Cobicistat vorbehandelt waren. c: Ausgenommen waren antiretrovirale Therapien im Rahmen einer Prä- oder Postexpositionsprophylaxe bis zu 6 Monate vor Studienbeginn. COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Studien mit der Intervention

Bei den Studien 292-0102, 292-0104 und 292-0111 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF (Intervention) gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF (Brückenkompator im indirekten Vergleich). Es wurden jeweils therapienaive Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion eingeschlossen, die eine Ausgangsviruslast von ≥ 5000 HIV-1-RNA-Kopien/ml (292-0102) bzw. ≥ 1000 HIV-1-RNA-Kopien/ml (292-0104 und 292-0111) aufweisen mussten.

In den Studien 292-0104 und 292-0111 wurden jeweils 872 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. In der deutlich kleineren Studie 292-0102 wurden 171

Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (EVG/COBI/FTC/TAF: 113 Patienten; EVG/COBI/FTC/TDF: 58 Patienten). Stratifiziert wurden die Patienten in den Studien nach der Ausgangsviruslast (292-0102, 292-0104 und 292-0111), CD4-Zellzahl und Region (jeweils 292-0104 und 292-0111).

Die randomisierte Behandlungsdauer in der Studie 292-0102 betrug 48 Wochen (+ Zeit bis zur Entblindung). Im Anschluss konnten alle Patienten EVG/COBI/FTC/TAF unverblindet erhalten. Die ursprünglich geplante verblindete Behandlungsdauer der Studien 292-0104 und 292-0111 von 96 Wochen wurde jeweils durch ein Protokollamendment auf 144 Wochen verlängert. Alle 3 Studien sind noch nicht abgeschlossen. Für die Bewertung liegen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien 292-0102, 292-0104 und 292-0111) und 96 Wochen (Studien 292-0104 und 292-0111) vor. In der Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen (siehe Abschnitt 2.8.2.5.3).

Die zu prüfende Intervention EVG/COBI/FTC/TAF wurde in den Studien zulassungskonform einmal täglich oral zum Essen verabreicht [3]. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Placebo eingesetzt. Gemäß Fachinformation darf EVG/COBI/FTC/TAF nur eingesetzt werden, sofern die HI-Viren der Patienten keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die jeweils eingesetzten Wirkstoffe FTC und TAF bzw. Klasse der Integrase-Inhibitoren verbundenen Mutationen aufweisen. In den Studien 292-0104 und 292-0111 wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine Sensitivität gegenüber den in der Studie eingesetzten Substanzen EVG, FTC und TDF aufweisen. In der Studie 292-0102 musste lediglich eine Sensitivität gegenüber FTC und TDF vorliegen. Laut Einschlusskriterien dieser Studie wurde die Sensitivität gegenüber Elvitegravir nicht explizit überprüft. Aufgrund der niedrigen Rate an Primärresistenzen gegen Integraseinhibitoren [4] ist davon auszugehen, dass die Mehrzahl der Patienten eine Sensitivität gegenüber dieser Wirkstoffklasse aufwies. Aufgrund des gleichen Resistenzprofils von TAF gegenüber TDF [5] ist darüber hinaus davon auszugehen, dass Patienten, die gegenüber TDF sensitiv sind, auch eine Sensitivität gegenüber TAF haben.

Der Brückenkompator EVG/COBI/FTC/TDF wurde in allen Studien ebenfalls einmal täglich oral zum Essen eingenommen. Der Zulassungsstatus vom Brückenkompator EVG/COBI/FTC/TDF wurde nicht näher überprüft, da für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs die Ähnlichkeitsannahme der Studien hinsichtlich des Brückenkompators ausschlaggebend ist (siehe Textabschnitt zur Ähnlichkeit der Studien unten).

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei den Studien 236-0102 und 236-0104 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien zum Vergleich von EFV/FTC/TDF (zweckmäßige Vergleichstherapie) gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF (Brückenkompator im indirekten Vergleich). Es wurden jeweils therapienaive Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion

eingeschlossen, die eine Ausgangsviruslast von ≥ 5000 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen mussten.

In der Studie 236-0102 wurden insgesamt 707 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. In der deutlich kleineren Studie 236-0104 wurden 71 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (EVG/COBI/FTC/TDF: 48 Patienten; EFV/FTC/TDF: 23 Patienten). Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien stratifiziert nach der Ausgangsviruslast.

Die randomisierte Behandlungsdauer in der Studie 236-0104 betrug 48 Wochen (+Zeit bis zur Entblindung in Woche 60). Die ursprünglich geplante verblindete Behandlungsdauer der Studie 236-0102 von 96 Wochen wurde durch ein Protokollamendment auf 192 Wochen verlängert. Für die Bewertung liegen Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen (Studien 236-0104, 236-0102) und 96 Wochen (Studie 236-0102) vor. In der Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen (siehe Abschnitt 2.8.2.5.3).

Die Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF sowie der Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF wurden in den Studien einmal täglich oral als Fixkombination verabreicht. Die bevorzugte Gabe von EVG/COBI/FTC/TDF einmal täglich zum Essen gegenüber der bevorzugten Gabe von EFV/FTC/TDF auf leeren Magen vor dem Zubettgehen machte in den Studien die zusätzliche Gabe eines Placebos notwendig (double-dummy), um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Dass die fixe Wirkstoffkombination von EFV/FTC/TDF nur für vorbehandelte Patienten zugelassen ist [6], stellt insofern kein Problem dar, da die entsprechenden Einzelsubstanzen jeweils eine Zulassung auch für therapienaive Patienten aufweisen [7-9].

Der Zulassungsstatus vom Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF wurde nicht näher überprüft, da für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs die Ähnlichkeitsannahme der Studien hinsichtlich des Brückenkomparators ausschlaggebend ist (siehe Textabschnitt zur Ähnlichkeit der Studien unten).

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Nierenfunktion) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie Kaukasier / Asiaten / Andere ^b %	eGFR (ml/min) Median (Q1; Q3)	Therapieabbruch Woche 96 n (%)	Studienabbruch Woche 96 n (%)
Studien mit Intervention							
292-0102							
EVG/COBI/FTC/TAF	112	35 (11)	3,6 / 96,4	66,1 / 2,7 / 31,3	115,2 (100,8; 131,7)	7 (6,3) ^d	5 (4,5) ^d
EVG/COBI/FTC/TDF	58	37 (11)	1,7 / 98,3	69,0 / 1,7 / 29,3 ^c	113,3 (97,7; 129,4)	5 (8,6) ^d	5 (8,6) ^d
292-0104							
EVG/COBI/FTC/TAF	435	35 (10)	16,3 / 83,7	57,5 / 17,5 / 25,0 ^c	118,5 (101,6; 135,7)	36 (8,3)	34 (7,8)
EVG/COBI/FTC/TDF	432	36 (11)	13,0 / 87,0	59,0 / 17,8 / 23,2 ^c	112,8 (97,8; 134,2)	50 (11,6)	44 (10,2)
292-0111							
EVG/COBI/FTC/TAF	431	35 (11)	14,4 / 85,6	54,5 / 3,5 / 41,9 ^c	115,9 (98,4; 135,6)	56 (13,0)	50 (11,6)
EVG/COBI/FTC/TDF	435	36 (11)	16,3 / 83,7	55,9 / 2,8 / 41,3 ^c	114,7 (99,6; 133,4)	67 (15,4)	52 (12,0)
Studien mit zVT							
236-0102							
EFV/FTC/TDF	352	38 (11)	10,2 / 89,8	64,5 / 2,8 / 32,7 ^c	114,1 (98,2; 135,0)	61 (17,3)	53 (15,1)
EVG/COBI/FTC/TDF	348	38 (10)	11,8 / 88,2	61,5 / 1,7 / 36,8 ^c	114,6 (98,7; 137,5)	53 (15,2)	44 (12,6)
236-0104							
EFV/FTC/TDF	23	35 (10)	8,7 / 91,3	78,3 / 0 / 21,7 ^c	121,2 (110,3; 144,9)	3 (13,0) ^d	2 (8,7) ^d
EVG/COBI/FTC/TDF	48	36 (9)	8,3 / 91,7	68,8 / 2,1 / 29,2 ^c	120,7 (108,5; 155,9)	3 (6,3) ^d	3 (6,3) ^d
a: Anzahl der Patienten in der Safety Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mind. eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. b: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Schwarzen bzw. Patienten afrikanischer oder afroamerikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohnern Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen c: eigene Berechnung d: Studien- bzw. Therapieabbrecher bis Woche 48 (+ Zeit bis zur Entblindung) COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gemäß Cockcroft-Gault-Formel); EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; Q: Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofovidisoproxil; w: weiblich; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Studie Gruppe	N ^a	Viruslast (log10 Kopien/ml) Median (Q1; Q3)	Ausgangsviruslast HIV-1-RNA-Kopien/ml n (%)		CD4- Zellzahl/µl Median (Q1; Q3)	CD4-Zellzahl/µl n (%)		HIV Krankheitsstatus n (%)		
			≤ 100 000	> 100 000		< 350	≥ 350	asympto- matisch	sympto- matisch	AIDS
Studien mit Intervention										
292-0102										
EVG/COBI/FTC/TAF	112	4,55 (4,30; 4,89)	93 (83,0)	19 (17,0)	385 (283; 528)	46 (41,1) ^b	66 (58,9) ^b	99 (88,4)	9 (8,0)	4 (3,6)
EVG/COBI/FTC/TDF	58	4,58 (4,35; 5,08)	42 (72,4)	16 (27,6)	397 (232; 535)	25 (43,1) ^b	33 (56,9) ^b	52 (89,7)	5 (8,6)	1 (1,7)
292-0104										
EVG/COBI/FTC/TAF	435	4,59 (4,15; 4,98)	331 (76,1)	104 (23,9)	407 (280; 581)	161 (37,0) ^b	274 (63,0) ^b	402 (92,6)	23 (5,3)	9 (2,1)
EVG/COBI/FTC/TDF	432	4,62 (4,20; 4,96)	336 (77,8)	96 (22,2)	404 (296; 536)	164 (38,0) ^b	268 (62,0) ^b	406 (94,2)	15 (3,5)	10 (2,3)
292-0111										
EVG/COBI/FTC/TAF	431	4,55 (4,12; 4,94)	339 (78,7)	92 (21,3)	402 (283; 531)	169 (39,2) ^b	261 (60,6) ^b	378 (88,1)	30 (7,0)	21 (4,9)
EVG/COBI/FTC/TDF	435	4,54 (4,11; 4,96)	336 (77,2)	99 (22,8)	407 (288; 555)	153 (35,2) ^b	282 (64,8) ^b	396 (91,7)	20 (4,6)	16 (3,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N ^a	Viruslast (log10 Kopien/ml) Median (Q1; Q3)	Ausgangsviruslast HIV-1-RNA-Kopien/ml n (%)		CD4- Zellzahl/ μ l Median (Q1; Q3)	CD4-Zellzahl n (%)		HIV Krankheitsstatus n (%)		
			≤ 100 000	> 100 000		< 350	≥ 350	asympto- matisch	sympto- matisch	AIDS
Studien mit zVT										
236-0102										
EFV/FTC/TDF	352	4,78 (4,37; 5,15)	236 (67,0)	116 (33,0)	383 (268; 479)	147 (41,8) ^b	205 (58,2) ^b	295 (83,8)	33 (9,4)	24 (6,8)
EVG/COBI/FTC/TDF	348	4,75 (4,32; 5,15)	230 (66,1)	118 (33,9)	376 (276; 487)	155 (44,5) ^b	193 (55,5) ^b	290 (83,3)	30 (8,6)	28 (8,0)
236-0104										
EFV/FTC/TDF	23	4,56 (4,19; 4,96)	18 (78,3)	5 (21,7)	436 (333; 543)	8 (34,8)	15 (65,2) ^b	22 (95,7)	0 (0)	1 (4,3)
EVG/COBI/FTC/TDF	48	4,58 (4,12; 4,96)	37 (77,1)	11 (22,9)	354 (265; 466)	24 (50,0) ^b	24 (50,0) ^b	40 (83,3)	5 (10,4)	3 (6,3)
a: Anzahl der Patienten in der Safety Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.										
b: eigene Berechnung										
AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immunodeficiency Syndrome); CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; Q: Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); SD: Standardabweichung; TAF_ Tenofoviridisoproxilalafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie										

Studien mit der Intervention bzw. zweckmäßiger Vergleichstherapie

Hinsichtlich ihrer demografischen Charakteristika waren die Patienten in allen 5 Studien sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den Studien weitgehend vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel zwischen 35 und 38 Jahren alt. Entsprechend der höheren Prävalenz der HIV-1-Infektion bei Männern [10] wurden in allen Studien deutlich mehr Männer (83,7 % bis 98,3 %) als Frauen (1,7 % bis 16,3 %) eingeschlossen. Der überwiegende Anteil der in den Studien eingeschlossenen Patienten war kaukasischer Herkunft (54,5 % bis 78,3 %). Hinsichtlich ihrer Nierenfunktion waren die Patienten in den eingeschlossenen Studien vergleichbar (mediane eGFR lag zwischen 112,8 ml/min und 121,2 ml/min), sodass sich hier das zwischen den Studien unterschiedliche Einschlusskriterium hinsichtlich der eGFR (siehe Tabelle 6) nicht maßgeblich auf die jeweils eingeschlossenen Studienpopulationen auswirkt.

Hinsichtlich der Charakteristika zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung ließen sich keine maßgeblichen Unterschiede bei 4 der 5 im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien feststellen – weder zwischen den Behandlungsarmen noch zwischen den Studien (Studien 292-0102, 292-0104, 292-0111 und 236-0104). Die mediane Viruslast (log10 Kopien/ml) lag in diesen Studien zwischen 4,54 und 4,62. Das in den Studien leicht unterschiedliche Einschlusskriterium hinsichtlich der Ausgangsviruslast (siehe Tabelle 6) führte folglich nicht dazu, dass die in die Studien eingeschlossenen Patienten eine stark voneinander abweichende Ausgangsviruslast aufwiesen. Etwas schwerer erkrankte Patienten (in Bezug auf die Merkmale Ausgangsviruslast, CD4-Zellzahl und HIV-Krankheitsstatus) wurden im Vergleich zu den anderen Studien in die Studie 236-0102 eingeschlossen. Die medianen bzw. mittleren Werte von der Viruslast, CD4-Zellzahl und Krankheitsstatus in der Studie 236-0102 werden dennoch als hinreichend vergleichbar zu den anderen Studien angesehen.

Ähnlichkeit der Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF im adjustierten indirekten Vergleich

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der 5 Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und des Brückenkomparators hinreichend ähnlich sind. Unterschiede liegen zum Teil in geografischen Regionen, in denen die Studien durchgeführt wurden. Dies stellt jedoch die Einigung der Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage. Auch zeigen sich keine maßgeblichen Unterschiede in den relevanten Patientencharakteristika. Insgesamt werden die Studien 292-0102, 292-0104, 292-0111, 236-0102 und 236-0104 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit Intervention							
292-0102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
292-0104	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
292-0111	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit zVT							
236-0102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
236-0104	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxil; TAF; Tenofoviralfenamid; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie							

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

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
 - Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens Euro Quality of Life-5Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (Grad 3-4)
 - ggf. weitere spezifische UE

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

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

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)	Virologisches Ansprechen (Snapshot) ^a	CD4-Zellzahl ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (Grad 3-4) ^b	Weitere spezifische UE ^c
Studien mit Intervention										
292-0102 ^d	ja	ja	ja	ja	- ^e	- ^e	ja	ja	ja	ja
292-0104 ^f	ja	ja	ja	ja	ja	- ^e	ja	ja	ja	ja
292-0111 ^f	ja	ja	ja	ja	ja	- ^e	ja	ja	ja	ja
Studien mit zVT										
236-0102 ^f	ja	ja	ja	ja	- ^e	- ^e	ja	ja	ja	ja
236-0104 ^d	ja	ja	ja	ja	- ^e	- ^e	ja	ja	ja	ja
a: Das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl werden ergänzend als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankungen / Tod" dargestellt. b: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“. c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“, „Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC auf SUE-Ebene)“ d: Die Angaben zur Datenverfügbarkeit beziehen sich auf den Auswertungszeitpunkt 48 Wochen. e: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben. f: Die Angaben zur Datenverfügbarkeit beziehen sich auf die Auswertungszeitpunkte 48 und 96 Wochen. AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicicstat; EFV: Efavirenz; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie										

Keine der Studien erhob Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Gesundheitszustand konnte nicht in den indirekten Vergleich eingehen, da der Endpunkt auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erhoben wurde.

Auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet (siehe Abschnitt 2.8.2.5.2).

2.3.2.2 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF bei therapienaiven Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In der Nutzenbewertung wurden primär die Ergebnisse des späteren Auswertungszeitpunkts 96 Wochen herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.5.3). Dies führt dazu, dass die Ergebnisse von 2 der 5 relevanten Studien (292-0102 und 236-0104; 242 Patienten von insgesamt 2693 Patienten), für die nur 48-Wochen-Daten vorliegen, nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden. Somit liegen für den adjustierten indirekten Vergleich 2 Studien auf der Seite von EVG/COBI/FTC/TAF und 1 Studie auf der Seite von EFV/FTC/TDF vor. Dieses Vorgehen weicht von dem des pU ab, der den adjustierten indirekten Vergleich sowohl auf Basis der Daten zu 48 Wochen (mit 5 Studien) als auch der Daten zu 96 Wochen (mit 3 Studien) durchführt.

Bei vorliegender bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse auf der Seite von EVG/COBI/FTC/TAF werden die Studien nicht zusammengefasst.

Das Peto Odds Ratio (POR) bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos (siehe Abschnitt 2.8.2.2). In diesen Fällen wird das Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko berechnet und zur Bewertung verwendet.

Forest-Plots zur Abbildung der Datenlage werden nur dargestellt, sofern die Endpunktauswahl bzw. Operationalisierung von derjenigen des pU abweicht (siehe Anhang A und Anhang B).

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied
Vergleich Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzend: Surrogatendpunkt Virologisches Ansprechen Snapshot (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)					
Snapshot^e					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	388 (89,2)	432	381 (88,2)	1,01 [0,96; 1,06]; 0,642
292-0111	431	362 (84,0)	435	358 (82,3)	1,02 [0,96; 1,08]; 0,506
Gesamt					1,01 [0,98; 1,05]; 0,437
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	287 (81,5)	348	293 (84,2)	0,97 [0,91; 1,04]; 0,350
Adjustierter indirekter Vergleich^a:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,05 [0,97; 1,13]; 0,233
Sensitivitätsanalyse: Missing = Failure^f					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	390 (89,7)	432	387 (89,6)	1,00 [0,96; 1,05] ^b ; k. A.
292-0111	431	368 (85,4)	435	372 (85,5)	1,00 [0,95; 1,04] ^b ; k. A.
Gesamt					1,00 [0,97; 1,04]; 0,993 ^c
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	293 (83,2)	348	300 (86,2)	0,97 [0,91; 1,03] ^b ; k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^d:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,04 [0,96; 1,11]; 0,342
Sensitivitätsanalyse: Missing = Excluded^f					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	398	390 (98,0)	392	387 (98,7)	0,99 [0,97; 1,01] ^b ; k. A.
292-0111	378	368 (97,4)	384	372 (96,9)	1,00 [0,98; 1,03] ^b ; k. A.
Gesamt					1,00 [0,98; 1,01]; 0,675 ^c
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	301	293 (97,3)	307	300 (97,7)	1,00 [0,97; 1,02] ^b ; k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich^d:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,00 [0,97; 1,03]; 0,959

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF			EVG/COBI/FTC/TDF			Gruppenunterschied
Vergleich Studie	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^h (SD)	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^h (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/μl							
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF							
292-0104	432	437 (223,7)	276 (202,7)	431	426 (212,3)	266 (208,8)	10,00 [-17,46; 37,46]; 0,475
292-0111	427	414 (206,8)	271 (187,0)	432	431 (226,8)	250 (183,7)	21,00 [-3,79; 45,79] 0,097
Gesamt							16,06 [-2,34; 34,46]; 0,087
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF							
236-0102	352	382 (170,2)	247 (188,3)	348	391 (188,6)	278 (212,4)	-31,00 [-60,75; -1,25]; 0,041
Adjustierter indirekter Vergleich^a:							
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF							47,06 [12,08; 82,04]; 0,008
a: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11] b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, Meta-Analyse d: eigene Berechnung, adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11] e: berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 631 bis 714 (Studie 236-0102) und Tag 630 bis 713 (Studien 292-0104 und Studie 292-0111); liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [12] f: Auswertungszeitfenster für die Analyse: Woche 96 $\pm$ 6 Wochen (Studie 292-0104 und 292-0111) und Woche 96 $\pm$ 6 Tage (Studie 236-0102). Anhand anderer Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet [13] ist zu vermuten, dass bei den Algorithmen M = E und M = F im Gegensatz zum Snapshot-Algorithmus beim Vorliegen von mehreren Messungen innerhalb des Auswertungszeitfensters derjenige Wert relevant ist, der näher an der Woche 96 liegt. Eine genaue Beschreibung der Algorithmen fehlt in den Studienunterlagen. g: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. h: LOCF-Auswertung AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; bzw.: beziehungsweise; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; M = E: Missing = Excluded; M = F: Missing = Failure; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; POR: Peto-Odds-Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus							

Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)

Endpunktkategorie	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Vergleich Studie					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	410 (94,3)	432	410 (94,9)	–
292-0111	431	397 (92,1)	435	413 (94,9)	–
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	342 (97,2)	348	337 (96,8)	–
SUE					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	54 (12,4)	432	47 (10,9)	1,14 [0,79; 1,65]; 0,482
292-0111	431	43 (10,0)	435	40 (9,2)	1,08 [0,72; 1,63]; 0,696
Gesamt					1,12 [0,85; 1,47]; 0,433
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	33 (9,4)	348	56 (16,1)	0,58 [0,39; 0,87]; 0,009
Adjustierter indirekter Vergleich ^a :					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,91 [1,18; 3,12]; 0,009
schwere UE (Grad 3-4) ^b					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	55 (12,6)	432	41 (9,5)	1,33 [0,91; 1,95]; 0,141
292-0111	431	51 (11,8)	435	60 (13,8)	0,86 [0,61; 1,22]; 0,389
Gesamt		Heterogenität:		Q = k. A.; df = k. A.; p = 0,095; I ² = 64,1 %	
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	51 (14,5)	348	61 (17,5)	0,83 [0,59; 1,16]; 0,274
Adjustierter indirekter Vergleich ^a :					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					– ^c
Abbruch wegen UE					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	5 (1,1)	432	11 (2,5)	0,45 [0,16; 1,29]; 0,137
292-0111	431	5 (1,2)	435	9 (2,1)	0,56 [0,19; 1,66]; 0,296
Gesamt					0,50 [0,24; 1,07]; 0,073
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	24 (6,8)	348	17 (4,9)	1,40 [0,76; 2,55]; 0,279
Adjustierter indirekter Vergleich ^a :					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					0,36 [0,14; 0,94]; 0,038

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied
Vergleich Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	111 (25,5)	432	108 (25,0)	1,02 [0,81; 1,28]; 0,861
292-0111	431	140 (32,5)	435	136 (31,3)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,701
Gesamt					1,03 [0,89; 1,20]; 0,684
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	159 (45,2)	348	112 (32,2)	1,40 [1,16; 1,70]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich^a:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					
					0,73 [0,58; 0,94]; 0,013
Psychiatrische Erkrankungen					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	103 (23,7)	432	116 (26,9)	0,88 [0,70; 1,11]; 0,283
292-0111	431	117 (27,1)	435	121 (27,8)	0,98 [0,79; 1,21]; 0,825
Gesamt					0,93 [0,79; 1,09]; 0,370
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	179 (50,9)	348	138 (39,7)	1,28 [1,09; 1,51]; 0,003
Adjustierter indirekter Vergleich^a:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					
					0,73 [0,58; 0,91]; 0,006
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	130 (29,9)	432	117 (27,1)	1,10 [0,89; 1,36]; 0,361
292-0111	431	132 (30,6)	435	141 (32,4)	0,94 [0,78; 1,15]; 0,572
Gesamt					1,02 [0,87; 1,18]; 0,839
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	147 (41,8)	348	111 (31,9)	1,31 [1,08; 1,59]; 0,007
Adjustierter indirekter Vergleich^a:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					
					0,78 [0,61; 0,99]; 0,046

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied
Vergleich Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	225 (51,7)	432	235 (54,4)	0,95 [0,84; 1,08]; 0,430
292-0111	431	238 (55,2)	435	238 (54,7)	1,01 [0,89; 1,14]; 0,881
Gesamt					0,98 [0,90; 1,07]; 0,661
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	188 (53,4)	348	211 (60,6)	0,88 [0,77; 1,00]; 0,054
Adjustierter indirekter Vergleich^a:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,11 [0,95; 1,30]; 0,176
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	30 (6,9)	432	36 (8,3)	0,83 [0,52; 1,32]; 0,426
292-0111	431	35 (8,1)	435	58 (13,3)	0,61 [0,41; 0,91]; 0,015
Gesamt					0,69 [0,51; 0,94]; 0,018
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	34 (9,7)	348	42 (12,1)	0,80 [0,52; 1,23]; 0,307
Adjustierter indirekter Vergleich^a:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					0,87 [0,51; 1,46]; 0,590
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0104	435	25 (5,7)	432	17 (3,9)	1,46 [0,80; 2,67]
292-0111	431	18 (4,2)	435	12 (2,8)	1,51 [0,74; 3,10]
Gesamt					1,48 [0,93; 2,35]; 0,094
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	10 (2,8)	348	26 (7,5)	0,38 [0,19; 0,78]
Adjustierter indirekter Vergleich^d:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					3,90 [1,67; 9,12]; 0,002

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen) (Fortsetzung)

a: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11]
b: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“
c: Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs aufgrund von Heterogenität im Vergleich EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF nicht sinnvoll interpretierbar. Aus adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine der Studien 292-0104 und 292-0111 berücksichtigt wurde, ergeben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.
d: eigene Berechnung, adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11]
bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen mit einer besonders guten methodischen Qualität, die maßgeblich auf Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial basieren, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Eine für eine Hochstufung notwendige Konsistenzprüfung ist mit der vorliegenden Datenlage nicht möglich, sodass aus den Daten maximal Anhaltspunkte z. B. für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs Belege für einen Zusatznutzens ableitet.

Mortalität

Gesamt mortalität

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

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

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

Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF. Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für das virologische Ansprechen

durch den verwendeten Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird (siehe Abschnitt 2.8.2.2). Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit Verwendung anderer Algorithmen (Missing = Failure und Missing = Excluded) betrachtet. Diese zeigen im adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Für den Endpunkt CD4-Zellzahl zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Die klinische Relevanz dieser Verbesserung ist jedoch unklar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, da der Effekt beim an sich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) maßgeblich ist.

Diese Einschätzung weicht in mehreren Punkten von der des pU ab. Der pU betrachtet die Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl separat voneinander. Für den Endpunkt virologisches Ansprechen leitet der pU basierend auf den Daten zu 48 Wochen (Snapshot-Algorithmus) einen Zusatznutzen ab. Da der statistisch signifikante Unterschied in diesem Endpunkt jedoch zu Woche 96 nicht mehr besteht, geht der pU von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus.

Der pU verzichtet dabei auf die Durchführung von Sensitivitätsanalysen, die aus oben beschriebenen Gründen für diesen Endpunkt notwendig sind. Zwar liegt nach 48 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF für das virologische Ansprechen auf Basis des Snapshot-Algorithmus vor. Die Ergebnisse der ergänzend herangezogenen Sensitivitätsanalysen zum virologischen Ansprechen (Missing = Failure und Missing = Excluded) zeigen jedoch im adjustierten indirekten Vergleich nach 48 Wochen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (siehe Anhang A). Somit ist das Ergebnis zum virologischen Ansprechen nach 48 Wochen nicht robust.

Für den Endpunkt CD4-Zellzahl leitet der pU basierend auf der Gesamtpopulation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab.

Den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) stellt der pU lediglich ergänzend dar, da der Endpunkt aus seiner Sicht kein aussagekräftiger Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit und der Behandlung ist (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Darüber hinaus diskutiert der pU die Ergebnisse für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse auf Basis einer von der CDC-Klassifikation abweichenden Operationalisierung, der allerdings nicht gefolgt wird (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Die Ergebnisse der Auswertung des pU zeigen

im Gegensatz zu der vorliegenden Nutzenbewertung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Gesundheitszustand

Für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesundheitszustand lagen keine Daten für die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben.

Nebenwirkungen

SUE

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

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vor (siehe Abschnitt 2.3.2.3). Es ergibt sich Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF für Kaukasier. Für Nicht-Kaukasier ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt keinen höheren Schaden ableitet. Der pU beschreibt zwar ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF, allerdings sieht er keinen Kausalzusammenhang der aufgetretenen SUE mit EVG/COBI/FTC/TAF und geht davon aus, dass es sich um einen statistischen Zufallsbefund handelt.

Schwere UE (Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) zeigt sich in der Meta-Analyse der Studien mit der Intervention eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Folglich ist auch ein indirekter Vergleiches auf Basis des Gesamtstudienpools nicht sinnvoll berechenbar und interpretierbar. In adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine der Studien 292-0104 und 292-0111 berücksichtigt wurde, zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Aus den Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich EFV/FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für den Endpunkt Abbruch wegen UE nicht belegt.

Der pU sieht ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Basierend auf einer Effektmodifikation durch das Merkmal CD4-Zellzahl zu Studienbeginn leitet er jedoch unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu Woche 48 einen Beleg für einen Zusatznutzen nur für die Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 350 Zellen/ μ l ab. Bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl $\leq$ 350 Zellen/ μ l beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Aus den Subgruppenanalysen zu Woche 96 lassen sich jedoch keine relevanten Effekte in den Subgruppen nach CD4-Zellzahl zu Studienbeginn ableiten.

Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FCT/TAF. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jedoch nicht mehr als geringfügig, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF ableitet.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Zusätzlich zeigt sich bei diesem Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.3.2.3). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FCT/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF für Patienten $\geq$ 40 Jahre. Für Patienten < 40 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet. Zwar beschreibt der pU die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Er berücksichtigt diese bei der Ableitung des Zusatznutzens jedoch nicht, da die Effektmodifikation vor dem Hintergrund des aus seiner Sicht deutlich signifikanten Unterschieds zugunsten von EVG/COBI/FCT/TAF in der Gesamtpopulation zu vernachlässigen sei.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf einer Effektmodifikation durch das Merkmal CD4-Zellzahl zu Studienbeginn einen Beleg für einen höheren Schaden für die Patienten mit einer CD4-Zellzahl ≤ 350 Zellen/ μ l ableitet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch keine separate Interpretation der Ergebnisse in Subgruppe nach CD4-Zellzahl vorgenommen, da der Effekt in den jeweiligen Subgruppen nicht statistisch signifikant bzw. nicht mehr als geringfügig und damit nicht relevant ist (siehe Abschnitt 2.3.2.3).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und der Harnwege zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich EFV/FTC/TDF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF.

Der pU schließt diesen Endpunkt nicht in die Bewertung ein und leitet auf dessen Basis keine Aussagen zum Zusatznutzen bzw. Schaden ab.

2.3.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

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

- Alter (< 40 / ≥ 40)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch)
- Ausgangsviruslast ($\leq 100\,000$ / $> 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml)
- CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (≤ 350 / > 350 Zellen/ μ l)

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

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

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

Tabelle 14 bis Tabelle 16 fassen die Subgruppenergebnisse zum indirekten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF bei therapienaiven Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Subgruppen (Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)

Endpunkt Merkmal	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF			EVG/COBI/FTC/TDF			Gruppenunterschied
Studie Subgruppe	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
CD4-Zellzahl/μl							
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn/μl							
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF							
292-0104							
≤ 350	159	222 (90,9)	270 (160,9)	163	231 (96,6)	270 (152,3)	0,00 [-34,24; 34,24]; > 0,009
> 350	273	564 (176,7)	279 (223,7)	268	545 (171,3)	264 (236,9)	15,00 [-23,84; 53,84]; 0,449
292-0111							
≤ 350	168	226 (96,5)	274 (145,0)	153	214 (100,2)	285 (163,8)	-11,00 [-44,98; 22,98]; 0,526
> 350	259	536 (162,9)	269 (210,0)	279	550 (184,1)	231 (191,3)	38,00 [3,97; 72,03]; 0,029
Gesamt						Interaktion:	0,062 ^c
≤ 350							-5,54 [-29,66; 18,57]; 0,652
> 350							28,01 [2,42; 53,61]; 0,032
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF						Interaktion:	0,134 ^c
236-0102							
≤ 350	147	228 (87,2)	255 (149,6)	155	239 (89,1)	261 (176,5)	-6,00 [-42,84; 30,84]; 0,750
> 350	205	492 (123,1)	241 (212,0)	193	513 (155,5)	291 (236,9)	-50,00 [-94,26; -5,74]; 0,027
Adjustierter indirekter Vergleich^d:							
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF						Interaktion:	0,024 ^c
≤ 350							0,46 [-43,57; 44,49]; 0,984
> 350							78,01 [26,88; 129,14]; 0,003
a: Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, für die Werte zu Studienbeginn und –ende vorlagen. b: LOCF-Auswertung c: p-Wert basiert auf dem Q-Test d: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11], basiert auf den unadjustierten Mittelwertdifferenzen der einzelnen Studien bzw.: beziehungsweise; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus							

Tabelle 15: Subgruppen (SUE) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)

Endpunkt Merkmal Vergleich Studie Subgruppe	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
SUE						
Ethnie						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF						
292-0104						
kaukasisch	250	33 (13,2)	255	31 (12,2)	1,09 [0,69; 1,72]	0,725
nicht- kaukasisch	185	21 (11,4)	177	16 (9,0)	1,26 [0,68; 2,33]	0,469
292-0111						
kaukasisch	235	25 (10,6)	243	20 (8,2)	1,29 [0,74; 2,26]	0,369
nicht- kaukasisch	196	18 (9,2)	192	20 (10,4)	0,88 [0,48; 1,61]	0,683
Gesamt					Interaktion:	0,713 ^a
kaukasisch					1,16 [0,82; 1,66]	0,400
nicht- kaukasisch					1,05 [0,68; 1,61]	0,830
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					Interaktion:	0,131 ^a
236-0102						
kaukasisch	227	16 (7,0)	214	34 (15,9)	0,44 [0,25; 0,78]	0,005
nicht- kaukasisch	125	17 (13,6)	134	22 (16,4)	0,83 [0,46; 1,49]	0,528
Adjustierter indirekter Vergleich^b:						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					Interaktion:	0,147 ^a
kaukasisch					2,62 [1,35; 5,11]	0,005
nicht- kaukasisch					1,27 [0,61; 2,62]	0,525
a: p-Wert basiert auf dem Q-Test						
b: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11]						
bzw.: beziehungsweise; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz;						
EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem)						
Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure						
(Ribonucleic Acid); RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;						
TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 16: Subgruppen (spezifische UE) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)

Endpunkt Merkmal	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems						
HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Studienbeginn						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF						
292-0104						
≤ 100 000	331	82 (24,8)	336	80 (23,8)	1,04 [0,80; 1,36]	0,772
> 100 000	104	29 (27,9)	96	28 (29,2)	0,96 [0,62; 1,48]	0,841
292-0111						
≤ 100 000	339	111 (32,7)	336	100 (29,8)	1,10 [0,88; 1,36]	0,404
> 100 000	92	29 (31,5)	99	36 (36,4)	0,87 [0,58; 1,29]	0,482
Gesamt					Interaktion:	0,326 ^a
≤ 100 000					1,08 [0,91; 1,28]	0,409
> 100 000					0,91 [0,67; 1,22]	0,512
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					Interaktion:	0,353 ^a
236-0102						
≤ 100 000	236	104 (44,1)	230	77 (33,5)	1,32 [1,04; 1,66]	0,020
> 100 000	116	55 (47,4)	118	35 (29,7)	1,60 [1,14; 2,24]	0,007
Adjustierter indirekter Vergleich^b:						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					Interaktion:	0,179 ^a
≤ 100 000					0,82 [0,61; 1,09]	0,170
> 100 000					0,57 [0,36; 0,89]	0,013

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (spezifische UE) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen) (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Vergleich Studie Subgruppe	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems						
CD4-Zellzahl/μl zu Studienbeginn						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF						
292-0104						
≤ 350	161	49 (30,4)	164	41 (25,0)	1,22 [0,86; 1,73]	0,275
> 350	274	62 (22,6)	268	67 (25,0)	0,91 [0,67; 1,22]	0,517
292-0111						
≤ 350	169	66 (39,1)	154	43 (27,9)	1,40 [1,02; 1,92]	0,037
> 350	261	74 (28,4)	281	93 (33,1)	0,86 [0,66; 1,11]	0,234
Gesamt					Interaktion:	0,009 ^a
≤ 350					1,31 [1,04; 1,66]	0,023
> 350					0,88 [0,72; 1,06]	0,184
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					Interaktion:	0,941 ^a
236-0102						
≤ 350	147	66 (44,9)	155	50 (32,3)	1,39 [1,04; 1,86]	0,026
> 350	205	93 (45,4)	193	62 (32,1)	1,41 [1,10; 1,82]	0,008
Adjustierter indirekter Vergleich^b:						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					Interaktion:	0,094 ^a
≤ 350					0,94 [0,65; 1,37]	0,766
> 350					0,62 [0,45; 0,85]	0,004

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (spezifische UE) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen) (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Vergleich Studie Subgruppe	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen						
Alter						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF						
292-0104						
< 40	306	79 (25,8)	273	74 (27,1)	0,95 [0,73; 1,25]	0,725
≥ 40	129	24 (18,6)	159	42 (26,4)	0,70 [0,45; 1,10]	0,122
292-0111						
< 40	288	84 (29,2)	278	74 (26,6)	1,10 [0,84; 1,43]	0,500
≥ 40	143	33 (23,1)	157	47 (29,9)	0,77 [0,53; 1,13]	0,183
Gesamt					Interaktion:	0,069 ^a
< 40					1,02 [0,85; 1,24]	0,812
≥ 40					0,74 [0,55; 0,99]	0,044
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF						
236-0102						
< 40	197	103 (52,3)	200	85 (42,5)	1,23 [1,00; 1,52]	0,052
≥ 40	155	76 (49,0)	148	53 (35,8)	1,37 [1,05; 1,79]	0,022
Adjustierter indirekter Vergleich^b:						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF						
< 40					Interaktion:	0,084 ^a
≥ 40					0,83 [0,63; 1,10]	0,201
					0,54 [0,36; 0,80]	0,002

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (spezifische UE) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen) (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied	
Vergleich Studie Subgruppe	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Ethnie						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF						
292-0104						
kaukasisch	250	87 (34,8)	255	79 (31,0)	1,12 [0,88; 1,44]	0,362
nicht- kaukasisch	185	43 (23,2)	177	38 (21,5)	1,08 [0,74; 1,59]	0,686
292-0111						
kaukasisch	235	66 (28,1)	243	87 (35,8)	0,78 [0,60; 1,02]	0,073
nicht- kaukasisch	196	66 (33,7)	192	54 (28,1)	1,20 [0,89; 1,62]	0,239
Gesamt					Interaktion:	0,349 ^a
kaukasisch	Heterogenität ^c :		Q = 3,74; df = 1; p = 0,053; I ² = 73,2 %			
nicht- kaukasisch					1,15 [0,91; 1,46]	0,239
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					Interaktion:	0,082 ^a
236-0102						
kaukasisch	227	104 (45,8)	214	66 (30,8)	1,49 [1,16; 1,90]	0,002
nicht- kaukasisch	125	43 (34,4)	134	45 (33,6)	1,02 [0,73; 1,44]	0,890
Adjustierter indirekter Vergleich ^b :						
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					Interaktion:	— ^c
kaukasisch					— ^c	— ^c
nicht- kaukasisch					1,13 [0,74; 1,70]	0,576
a: p-Wert basiert auf dem Q-Test						
b: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11]						
c: Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind nicht sinnvoll interpretierbar, da die Studien 292-0104 und 292-0111 in der Subgruppe der Kaukasier nicht homogen sind. Aus adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen nur jeweils eine der Studien 292-0104 und 292-0111 berücksichtigt wurde, ergeben sich diskrepante Ergebnisse bzgl. der statistischen Signifikanz.						
bzw.: beziehungsweise; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus						

Morbidität***CD4-Zellzahl***

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt CD4-Zellzahl zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (≤ 350 / > 350 Zellen/ μ l). Für Patienten mit einer CD4-Zellzahl ≤ 350 Zellen/ μ l zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF, während sich für Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 350 Zellen/ μ l ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF ergibt. Die CD4-Zellzahl wird in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nur ergänzend zum eigentlich patientenrelevanten Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse betrachtet, für den der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt hat. Zudem zeigen die Subgruppenanalysen für den ebenfalls ergänzend betrachteten Endpunkt virologisches Ansprechen keinen Hinweis auf diese Effektmodifikation. Eine isolierte Interpretation der Subgruppenergebnisse für den Endpunkt CD4-Zellzahl wird daher nicht als sinnvoll erachtet.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, dass dieser den statistisch signifikanten Effekt zu Woche 96 zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 350 Zellen/ μ l als klinisch nicht relevant einstuft. Er berücksichtigt jedoch die Effektmodifikation durch die CD4-Zellzahl bei der Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse zu 48 Wochen.

Nebenwirkungen***SUE***

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch).

Für nicht-kaukasische Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF bei nicht-kaukasischen Patienten, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Für Kaukasier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF bei Kaukasiern.

Da die Patienten kaukasischer Herkunft die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen, wird die Subgruppe der nicht-Kaukasier in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Der pU berücksichtigt den Hinweis auf Effektmodifikation durch die Ethnie ebenfalls und beschreibt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF

nur für Kaukasier. Allerdings leitet er daraus keinen höheren Schaden ab (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Erkrankungen des Nervensystems

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Ausgangsviruslast ($\leq 100\,000$ / $> 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) sowie CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (≤ 350 / > 350 Zellen/ μ l). Diese Effektmodifikationen führen im Endergebnis zu einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF sowohl bei den Patienten mit einer Ausgangsviruslast $> 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml als auch bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 350 Zellen/ μ l. Für die übrigen Subgruppen zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. Da ein Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF sowohl bei Patienten mit einem schwereren Krankheitsstatus (Ausgangsviruslast $> 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) als auch mit einem leichteren Krankheitsstatus (CD4-Zellzahl > 350 Zellen/ μ l) verbunden ist, lässt sich das Ergebnis der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt nicht sinnvoll interpretieren und wird in der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Psychiatrische Erkrankungen

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich ein im adjustierten indirekten Vergleich Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 40 / ≥ 40).

Für Patienten < 40 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF bei Patienten < 40 Jahre, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Für Patienten ≥ 40 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Daraus ergibt sich für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF bei Patienten ≥ 40 Jahre.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Hinweis auf Effektmodifikation zwar beschreibt, die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bei der Ableitung des Zusatznutzens jedoch nicht berücksichtigt, da die Effektmodifikation vor dem Hintergrund des aus seiner Sicht deutlich signifikanten Unterschieds in der Gesamtpopulation zu vernachlässigen sei.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch). Es zeigt sich allerdings in der Meta-Analyse der Studien mit der Intervention eine nicht

erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte bei der Gruppe der Kaukasier. Das Ergebnis der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lässt sich daher für die Patienten kaukasischer Herkunft nicht sinnvoll interpretieren und wird in der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

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

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse und Anhaltspunkte für einen höheren Schaden für die Endpunkte SUE sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden vor. Zudem ergeben sich relevante Hinweise auf eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale Ethnie und Alter.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	POR: 0,35 [0,02; 6,12] p = 0,471	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse	RR: 11,88 [1,23; 114,99] ^c RR ^d : 0,08 [0,01; 0,81] p = 0,033 ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Ergänzend dargestellte Surrogatendpunkte		
Virologisches Ansprechen (Snapshot)	RR: 1,05 [0,97; 1,13] p = 0,233	
CD4-Zellzahl	MD (Zellen/μl): 47,06 [12,08; 82,04] p = 0,008	
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)	Es liegen keine Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	wurde in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht	
Nebenwirkungen		
SUE	RR: 1,91 [1,18; 3,12] RR ^d : 0,52 [0,32; 0,85] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Ethnie		
kaukasisch	RR: 2,62 [1,35; 5,11] RR ^d : 0,38 [0,20; 0,74] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 ^e höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
nicht-kaukasisch	RR: 1,27 [0,61; 2,62] p = 0,525	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (Grad 3-4)	Heterogene Datenlage ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	RR: 0,36 [0,14; 0,94] p = 0,038	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 0,73 [0,58; 0,94] p = 0,013	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
Psychiatrische Erkrankungen Alter	RR: 0,73 [0,58; 0,91] p = 0,006	
< 40 Jahre	RR: 0,83 [0,63; 1,10] p = 0,201	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 40 Jahre	RR: 0,54 [0,36; 0,80 ^h] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	RR: 0,78 [0,61; 0,99] p = 0,046	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,11 [0,95; 1,30] p = 0,176	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,87 [0,51; 1,46] p = 0,590	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)	RR: 3,90 [1,67; 9,12] RR ^d : 0,26 [0,11; 0,60] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o \leq 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante und relevante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o)
c: eigene Berechnung
d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
e: Risiko muss für mindestens eine der beiden vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen
f: Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs aufgrund von Heterogenität im Vergleich EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF nicht sinnvoll interpretierbar.
g: Ein höherer / geringerer Schaden ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist.
h: KI _o : 0,80466
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall, KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; POR: Peto-Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen - Psychiatrische Erkrankungen - Alter (≥ 40 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen AIDS-definierende Ereignisse: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen - SUE - Ethnie (Kaukasier): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil;	

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit (Anhaltspunkt).

Der positive Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten, die 40 Jahre oder älter sind (Ausmaß: gering).

Auf der negativen Seite zeigen sich ein geringerer Nutzen für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (Ausmaß: beträchtlich) sowie ein höherer Schaden für die Endpunkte SUE (Ausmaß: erheblich) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Ausmaß: beträchtlich).

In der Abwägung wiegt der positive Effekt geringen Ausmaßes, der zudem nur in der Subgruppe der Patienten ≥ 40 Jahre besteht, die negativen Effekte nicht auf. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass die negativen Effekte aus den Kategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen bzw. Nebenwirkungen stammen.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

236-0102

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-236-0102; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-236-0102; interim week 96 clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-236-0102; week 48; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-236-0102; week 96; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of Stribild versus Atripla in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naïve adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.2015 [Zugriff: 21.10.2015].

URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095796>.

Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of Stribild versus Atripla in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.10.2015 [Zugriff: 16.02.2016].

URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01095796>.

Sax PE, DeJesus E, Mills A. Erratum: "Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks" (Lancet 2012; 379(9835): 2439-2448). Lancet 2012; 380(9843): 730.

Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet 2012; 379(9835): 2439-2448.

Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63(1): 96-100.

236-0104

Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. AIDS 2011; 25(6): F7-F12.

Gilead Sciences. A phase 2, randomized, double-blinded study of the safety and efficacy of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 versus Atripla (efavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil fumarate 300 mg) in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-236-0104; week 96 interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Gilead Sciences. A phase 2, randomized, double-blinded study of the safety and efficacy of elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate/GS-9350 versus Atripla (efavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil fumarate 300 mg) in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naive adults: study GS-US-236-0104; week 48; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. Study of the safety and efficacy of Stribild versus Atripla in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naive adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2014 [Zugriff: 21.10.2015].

URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00869557>.

Gilead Sciences. Study of the safety and efficacy of Stribild versus Atripla in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naive adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2014 [Zugriff: 16.02.1016].

URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00869557>.

292-0102

Gilead Sciences. A phase 2, randomized, double-blinded study of the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide single tablet regimen versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen in hiv-1 infected, antiretroviral treatment-naive adults: study GS-US-292-0102; week 96 interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead Sciences. A phase 2, randomized, double-blinded study of the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide single tablet regimen versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naive adults: study GS-US-292-0102; week 48; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya) versus E/C/F/TDF (Stribild) in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naive adults: full text view [online]. In:

ClinicalTrials.gov. 08.2015 [Zugriff: 20.10.2015].

URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899>.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya) versus E/C/F/TDF (Stribild) in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naive adults: study results [online]. In:

ClinicalTrials.gov. 04.12.2015 [Zugriff: 16.02.1016].

URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01497899>.

Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 67(1): 52-58.

292-0104

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-292-0104; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-292-0104; week 48; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-292-0104; interim week 96 clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-292-0104; week 96; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya) versus E/C/F/TDF (Stribild) in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.2015 [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506>.

Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya) versus E/C/F/TDF (Stribild) in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.12.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01780506>.

Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015; 385(9987): 2606-2615.

292-0111

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-292-0111; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-292-0111; interim week 96 clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-292-0111; week 48; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-292-0111; week 96; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya) versus E/C/F/TDF (Stribild) in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.2015 [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445>.

Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya) versus E/C/F/TDF (Stribild) in HIV-1 positive, antiretroviral treatment-naïve adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.12.2015 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01797445>.

Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015; 385(9987): 2606-2615.

2.4 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu EVG/COBI/FTC/TAF (Stand zum 15.10.2015)
- bibliografische Recherche zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 19.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 20.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 13.01.2016)

Durch die Recherche des pU und die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für therapienaive Jugendliche liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Population nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für therapienaive Jugendliche keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF für diese Population nicht belegt.

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 EVG/COBI/FTC/TAF (Stand zum 15.10.2015)
- bibliografische Recherche zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 19.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 20.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 13.01.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 19: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GS-US-292-0109 (292-0109) ^c	ja	ja	nein
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Die Studie wird nachfolgend mit der Kurzbezeichnung genannt. ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus			

Die Studie 292-0109 wird vom pU für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF herangezogen für Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt (z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen). Diesem Vorgehen wird gefolgt (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.1).

Eine Bewertung des Zusatznutzens für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen ist auf Basis der Studie 292-0109 nicht möglich. Für diese Patienten liegen damit keine Studien vor.

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

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 20 und Tabelle 21 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

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

a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/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: Vorbehandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF oder ATV/co + FTC/TDF für ≥ 6 aufeinanderfolgende Monate vor dem letzten Besuch in einer früheren Studie
d: Danach besteht für alle Studienteilnehmer die Möglichkeit EVG/COBI/FTC/TAF unverblindet zu bekommen, bis das Produkt kommerziell verfügbar ist oder Gilead das Forschungsprogramm stoppt.

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers of Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gemäß Cockcroft-Gault-Formel); EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); TDF: Tenofoviridisoproxil; TAF: Tenofovirafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
292-0109	EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TAF 10 mg (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen	▪ EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg^b (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen oder ▪ EFV 600 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg^b (Fixkombination) 1-mal/Tag oral auf leeren Magen vorzugsweise vor dem Zubettgehen oder ▪ ATV/r 300 mg / 100 mg (Einzelsubstanzen) + FTC 200 mg / TDF 300 mg^b (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen oder ▪ ATV/co 300 mg / 150 mg (Einzelsubstanzen) + FTC 200 mg / TDF 300 mg^b (Fixkombination) 1-mal/Tag oral zum Essen	Vorbehandlung: EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF oder ATV/co + FTC/TDF für ≥ 6 aufeinanderfolgende Monate vor dem letzten Besuch in einer früheren Studie Nicht erlaubte Begleitmedikation: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren, Johanniskraut)
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r b: entspricht 245 mg Tenofoviridisoproxil ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus			

Bei der Studie 292-0109 handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten. In die Studie wurden virologisch supprimierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien des pU mit einem Therapieregime bestehend aus der festen Sockeltherapie FTC/TDF und einer 3. antiretroviralen Substanz behandelt wurden. Als 3. Substanz kamen dabei Efavirenz (EFV), Elvitegravir geboostert mit Cobicistat (EVG/COBI) oder Atazanavir geboostert mit Cobicistat oder Ritonavir (ATV/co oder ATV/r) infrage. Zudem mussten die Patienten eine eGFR ≥ 50 ml/min aufweisen.

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

Die geplante Behandlungsdauer in der Studie beträgt 96 Wochen, allerdings liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung erst Ergebnisse zum Auswertungszeitraum 48 Wochen vor.

Die in den Studien eingesetzten antiretroviralen Substanzen wurden gemäß ihrer Zulassung entweder zu einer Mahlzeit oder auf nüchternen Magen einmal täglich oral verabreicht [3,6,15-19]. Gemäß den Fachinformationen der in der Studie eingesetzten Substanzen [3,6,16,18] sollen darüber hinaus keine Resistenzen gegenüber den in der Studie eingesetzten Substanzen bzw. Wirkstoffklassen vorliegen. In der Studie 292-0109 gab es jedoch keine Vorgaben hinsichtlich einer Resistenztestung bzw. Genotypisierung. Der pU legt jedoch nachvollziehbar dar, dass die eingeschlossenen Patienten zulassungsgemäß keine Resistenzen gegenüber den in der Studie eingesetzten Substanzen aufwiesen (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1). Gemäß der Fachinformation von EVG/COBI/FTC/TDF soll bei einem Abfall der Kreatinin-Clearance auf < 70 ml/min ein Absetzen der Therapie in Erwägung gezogen werden [18]. Gemäß den Angaben des pU betrifft dies jedoch nur 9 mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelte Patienten in der Studie (entspricht 1,9 % der Patienten im Vergleichsarm). Der Anteil der Patienten an der Studienpopulation beträgt somit deutlich < 20 %, sodass die komplette Studienpopulation für die Bewertung herangezogen werden kann.

Auf Basis einer inhaltlichen Prüfung der untersuchten Patientenpopulation lässt sich feststellen, dass in die Studie 292-0109 überwiegend Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag (z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen [siehe Abschnitt 2.8.2.3.2]). Somit kann die Studie 292-0109 auf Basis der Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Es besteht jedoch eine Restunsicherheit, ob in die Studie auch ein geringer Anteil von Patienten mit Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde. Diese Unsicherheit ist bei der Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1).

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

Tabelle 22 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Studie Charakteristika Kategorie	EVG/COBI/FTC/TAF	EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF
292-0109	N ^b = 959	N ^b = 477
Alter [Jahre], MW (SD)	41 (10)	41 (10)
Geschlecht [w / m], %	10,7 / 89,3	10,5 / 89,5
Ethnie, %		
Kaukasier	67,9	65,8
Asiaten	6,2	7,3
Andere ^c	26,0 ^d	26,8 ^d
Vorbehandlung, n (%)		
EVG/COBI/FTC/TDF	306 (31,9)	153 (32,1)
EFV/FTC/TDF	251 (26,2)	125 (26,2)
ATV/co + FTC/TDF	147 (15,3) ^d	69 (14,5) ^d
ATV/r + FTC/TDF	255 (26,6) ^d	130 (27,3) ^d
Dauer der Vorbehandlung	k. A.	k. A.
eGFR [ml/min], Median (Q1; Q3)	105,7 (89,4; 126,0)	107,7 (88,7; 128,2)
Ausgangsviruslast [HIV-1-RNA-Kopien/ml], n (%)		
< 50	943 (98,3)	466 (97,7)
≥ 50	16 (1,7)	11 (2,3)
Median (Q1; Q3)	k. A.	k. A.
CD4-Zellzahl/μl, n (%)		
< 350	59 (6,2) ^d	29 (6,1) ^d
≥ 350	900 (93,8) ^d	448 (93,9) ^d
Median (Q1; Q3)	675 (520; 833)	662 (525; 831)
HIV Krankheitsstatus, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, Woche 48, n (%)	32 (3,3)	40 (8,4)
Studienabbruch, Woche 48, n (%)	28 (2,9)	26 (5,5)
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r b: Anzahl der Patienten in der Safety Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. c: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Schwarzen oder Patienten afrikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohnern Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern fehlenden Angaben und Anderen d: eigene Berechnung ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gemäß Cockcroft-Gault-Formel); EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; Q: Quartil; RNA: Ribonukleinsäure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; w: weiblich; vs.: versus		

Hinsichtlich der demographischen Charakteristika Alter, Geschlecht und Ethnie bestanden in der Studie 292-0109 keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt, und es wurden in beiden Behandlungsarmen deutlich mehr Männer (ca. 90 %) als Frauen (ca. 10 %) eingeschlossen, was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion bei Männern widerspiegelt [10]. Der überwiegende Anteil der in den Studien eingeschlossenen Patienten war kaukasischer Herkunft (jeweils ca. 66 %). Die antiretrovirale Vorbehandlung war ebenfalls weitgehend gleich zwischen den beiden Behandlungsarmen verteilt. Ungefähr ein Drittel der Patienten war mit EVG/COBI/FTC/TDF vorbehandelt, jeweils ca. ein Viertel mit EFV/FTC/TDF bzw. ATV/r/FTC/TDF und ca. 15 % mit ATV/co/FTC/TDF. Nahezu alle Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten gemäß dem Einschlusskriterium der Studie eine Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml (je ca. 98 %). Die mediane CD4-Zellzahl lag in den Behandlungsarmen je bei ca. 670 Zellen/ μ l. Im Interventionsarm haben deutlich weniger Patienten die Therapie bzw. die Studie abgebrochen (3,3 % bzw. 2,9 %) als im Vergleichsarm (8,4 % bzw. 5,5 %). Tabelle 23 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
292-0109	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus							

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind im 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
 - AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
 - Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des Fragebogens EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (Grad 3-4)
 - ggf. weitere spezifische UE

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

Tabelle 24 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 24: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

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

a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r
b: Das virologische Ansprechen und die CD-4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkte "AIDS-definierende Erkrankungen / Tod" ergänzend dargestellt.
c: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.
d: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“, „Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“
e: Die Angaben zur Datenverfügbarkeit beziehen sich auf den Auswertungszeitpunkt 48 Wochen.
ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 25 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 25: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Studie	Studien- ebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse)	Virologisches Ansprechen (Snapshot)	CD4-Zellzahl	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (Grad 3-4) ^e	Weitere spezifische UE ^f
292-0109	N	N	H ^b	H ^c	N	H ^d	H ^d	N	H ^d	N	H ^d
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r b: Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob die Einstufung eines UE als AIDS-definierendes Ereignis verblindet oder unverblindet erfolgte. c: Differentielle Anteile an Therapieabbrechern mit zuletzt gemessenen < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei fehlender Verblindung. d: wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung e: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“. f: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“, „Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“, „Erkrankungen der Haut (SOC)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CD4: Cluster of Differentiation; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; H: hoch; N: niedrig; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus											

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt gemeinsam mit den Nebenwirkungen betrachtet und das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch einstuft.

Für den Endpunkt virologisches Ansprechen (Snapshot) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von differentiellen Anteilen an Therapieabbrechern mit zuletzt gemessenen < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml als hoch eingestuft (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.2). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Die CD4-Zellzahl wird entsprechend der Einschätzung des pU als potenziell niedrig verzerrt eingestuft.

Die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und SF-36 werden aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die UE-Endpunkte Abbruch wegen UE sowie weitere spezifische UE werden übereinstimmend mit dem pU aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse wird als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da aus den vorliegenden Studienunterlagen nicht hervor geht, ob die Einstufung eines UE als AIDS-definierendes Ereignis verblindet oder unverblindet erfolgte.

Die UE-Endpunkte SUE sowie schwere UE (Grad 3-4) werden als potenziell niedrig verzerrt eingestuft, da nicht davon ausgegangen wird, dass die Erhebungen der schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen durch subjektive Erwartungshaltungen beeinflusst werden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aufgrund des offenen Studiendesign auch bei den schweren / schwerwiegenden UE von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgeht.

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 26 und Tabelle 27 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit dem Fortführen einer bisherigen Therapie bei vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF			EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	
292-0109 (48 Wochen)							
Mortalität							
Gesamtmortalität	959	4 (0,4)	477	0 (0)		4,48 [0,24; 83,06]; 0,175	
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	959	26 (2,7) ^c	477	18 (3,8) ^c		0,72 [0,40; 1,30] ^d ; 0,310	
Ergänzend: Surrogatendpunkt Virolgisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)							
Snapshot ^e	959	932 (97,2)	477	444 (93,1)		1,04 [1,02; 1,07]; 0,002	
Ersetzungsstrategie ^f	959	(97,9)	477	(97,2)		1,01 [0,99; 1,03]; 0,413	
Missing = Failure ^g	959	939 (97,9)	477	456 (95,6)		1,02 [1,00; 1,05] ^h ; 0,013	
Missing = Excluded ^g	946	939 (99,3)	460	456 (99,1)		1,00 [0,99; 1,01] ^d ; 0,837	
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^j (SD)	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^j (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzend: Surrogatendpunkt: CD4-Zellzahl/µl	958	701 (261,8)	34 (164,5)	476	689 (248,0)	23 (158,1)	11,0 ^k [−6,61; 28,61]; 0,221
EQ-5D VAS	876 ^l	87,9 (12,62)	−0,5 (12,38)	424 ^l	87,4 (13,81)	0,3 (15,15)	−0,80 [−2,46; 0,86]; 0,345
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36							
körperlicher Summenscore	907 ^l	55,1 (6,55)	−0,5 (5,88)	440 ^l	55,1 (6,61)	−0,5 (6,84)	0,00 [−0,74; 0,74]; > 0,999
psychischer Summenscore	907 ^l	51,0 (9,84)	−0,2 (9,01)	440 ^l	51,2 (10,49)	−1,7 (9,26)	1,50 [0,45; 2,55]; 0,005
Hedges`g							0,16 [0,05; 0,28]

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanza) (Fortsetzung)

a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [20]) c: Vom pU wurden in Modul 4 A des Dossiers nur 16 Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm mit (mindestens) einem AIDS-definierenden Ereignis und 9 Patienten im Arm der Fortführung der bisherigen Therapie angegeben. d: eigene Berechnung, asymptotisch e: berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 294 bis 377; liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [12]. f: eigene Berechnung: für Patienten, die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben und dabei einen zuletzt beobachteten Wert HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml haben, wurde in beiden Therapiearmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit des jeweiligen Therapiearms – ohne Berücksichtigung dieser Patienten – erreichen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [21]) angepasst; p-Wert asymptotisch g: Auswertungszeitfenster für die Analyse: Woche 48 ± 6 Wochen. Anhand anderer Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet [13] ist zu vermuten, dass bei den Algorithmen M = E und M = F im Gegensatz zum Snapshot-Algorithmus beim Vorliegen von mehreren Messungen innerhalb des Auswertungszeitfensters derjenige Wert relevant ist, der näher an der Woche 96 liegt. Eine genaue Beschreibung der Algorithmen fehlt in den Studienunterlagen. h: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden i: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. j: LOCF-Auswertung k: Differenz adjustierter Mittelwerte (95 %-KI, p-Wert) aus einer ANOVA der ITT-Population; der adjustierte Mittelwert ist die durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl von Baseline bis Woche 48 in jedem Studienarm mit der Kovariable Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF). l: Anzahl der Patienten in der Safety Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; M = E: Missing = Excluded; M = F: Missing = Failure; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36: Health Survey Short Form; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Tabelle 27: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
292-0109 (48 Wochen)					
UE (ergänzend dargestellt)	959	828 (86,3)	477	399 (83,6)	–
SUE	959	65 (6,8)	477	35 (7,3)	0,92 [0,62; 1,37]; 0,736
schwere UE (Grad 3-4) ^c	959	84 (8,8)	477	54 (11,3)	0,77 [0,56; 1,07]; 0,128
Abbruch wegen UE	959	9 (0,9)	477	12 (2,5)	0,37 [0,16; 0,88]; 0,019
Erkrankungen des Nervensystems	959	199 (20,8)	477	60 (12,6)	1,65 [1,26; 2,15]; < 0,001
Psychiatrische Erkrankungen	959	161 (16,8)	477	94 (19,7)	0,85 [0,68; 1,07]; 0,182
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	959	166 (17,3)	477	75 (15,7)	1,10 [0,86; 1,41]; 0,465
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	959	312 (32,5)	477	136 (28,5)	1,14 [0,96; 1,35]; 0,128
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	959	71 (7,4)	477	34 (7,1)	1,04 [0,70; 1,54]; 0,891
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [20]) c: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie liegt nur eine Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial vor (292-0109). Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs z. B. für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studie 292-0109 nicht erfüllt [14]. Somit können aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Mortalität***Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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

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

Für das virologische Ansprechen (Snapshot-Algorithmus) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Es ist allerdings möglich, dass dieses Ergebnis durch den verwendeten Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird (siehe Abschnitt 2.8.2.2). Aus diesem Grund werden zusätzlich Ergebnisse der im Studienbericht dargestellten Sensitivitätsanalysen mit Verwendung anderer Algorithmen (Missing = Failure und Missing = Excluded) betrachtet. Aus diesen Analysen ergeben sich diskrepante Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz; diese Analysen können damit nicht den vom pU dargestellten statistisch signifikanten Effekt unterstützen.

Alle 3 Auswertungen (Snapshot, Missing = Failure und Missing = Excluded) können jedoch verzerrt sein, wenn sich die Anteile an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster, die die Therapie abgebrochen haben und für die zuletzt ein Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gemessen wurde, zwischen den Studienarmen unterscheiden. Diese Patienten werden in den Auswertungen nicht als Patienten mit virologischem Ansprechen gewertet (Snapshot, Missing = Failure) bzw. aus den Analysen ausgeschlossen (Missing = Excluded). Die Verzerrung kann dadurch entstehen, dass diese Patienten nicht als Ansprecher gewertet werden, obwohl sie zum letzten gemessenen Zeitpunkt auf die Therapie angesprochen haben (siehe Abschnitt 2.8.2.2).

Der Anteil an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster, deren letzter gemessener Wert < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gewesen ist und die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben, unterscheiden sich im Snapshot-Algorithmus zwischen den Therapiearmen deutlich (7/959 [0,7 %] im Interventions-Arm, 20/477 [4,2 %] im Vergleichs-Arm). Daher wird zur Überprüfung der Robustheit des Effekts für den Endpunkt virologisches Ansprechen eine Ersetzungsstrategie angewendet. Dazu werden die Werte für Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster wie folgt ersetzt: für die

Patienten, bei denen vor dem 48-Wochen-Auswertungsfenster zuletzt ein Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gemessen wurde und die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben, wurde angenommen, dass die Ansprechraten den jeweils in den Therapiearmen beobachteten Ansprechraten entsprechen. Das Ergebnis der Ersetzungsstrategie zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen. Somit ist das Ergebnis zum virologischen Ansprechen mit dem Snapshot-Algorithmus nicht robust und wird durch Ereignisse wie z. B. Therapieabbruch bei Patienten mit zuletzt gemessenen Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml verzerrt.

Ebenfalls zeigt die bei vorbehandelten Patienten als sinnvoll eingeschätzte Auswertung der Patienten mit virologischem Versagen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (EVG/COBI/FTC/TAF: 25 Patienten [2,6 %] und Fortführung der bisherigen Therapie: 9 Patienten [1,9 %]; RR: 1,38 [0,65; 2,94]; 0,450).

Zusammenfassend ist das Ergebnis zum Endpunkt virologisches Ansprechen nicht robust.

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich somit für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht in mehreren Punkten von der des pU ab. Der pU betrachtet die Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl separat voneinander. Für den Endpunkt virologisches Ansprechen sieht der pU basierend auf den Ergebnissen des Snapshot-Algorithmus einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Er leitet einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ab, der aus seiner Sicht mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit in der USA-Population (Anhaltspunkt) und ex-USA-Population (Hinweis) besteht. Der pU stellt keine Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt dar.

Für den Endpunkt CD4-Zellzahl sieht der pU ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher Summenscore

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

SF-36 – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g betrachtet [14]. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UE (Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch) vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Für kaukasische Patienten ergibt sich für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF. Für nicht-kaukasische Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF.

im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Für diesen Endpunkt besteht jedoch eine Unsicherheit, weil in die Studie möglicherweise Patienten mit einer Umstellungsindikation eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1).

Betrachtet man die Raten der Patienten, die einen Therapieabbruch (jedweder Ursache) durchgeführt haben, so zeigt sich in der Studie 292-0109 bereits nach 4 Wochen Behandlung, dass tendenziell weniger Patienten im Interventionsarm als im Vergleichsarm die Therapie abgebrochen haben (0,1 % vs. 1,0 %). Im Vergleich dazu beträgt der Unterschied für den Endpunkt Abbruch wegen UE zwischen den Behandlungsarmen lediglich 1,6 %. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass der statistisch signifikante Effekt im Abbruch wegen UE auf Patienten zurückzuführen ist, die unter ihrer bisherigen Therapie bereits vor Studienbeginn unter belastenden Nebenwirkungen gelitten haben. Das Ergebnis für den Endpunkt Abbruch aufgrund von UE wird daher insgesamt als nicht sicher interpretierbar eingeschätzt. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf dem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Bei diesem Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit in dieser Patientengruppe nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Psychiatrische Erkrankungen

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

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

- Alter (< 50 / ≥ 50)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch)

- Art der antiretroviralen Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF vs. ATV/Booster + FTC/TDF)

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

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

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

Tabelle 28 fasst die Subgruppenanalysen zum direkten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit dem Fortführen der bisherigen Therapie bei vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 28: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^{a)})

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
292-0109 (48 Wochen)						
schwere UE (Grad 3-4) ^c						
Ethnie						
kaukasisch	651	53 (8,1)	314	40 (12,7)	0,64 [0,43; 0,94]	0,024
nicht-kaukasisch	306	31 (10,1)	162	14 (8,6)	1,17 [0,64; 2,14]	0,605
					Interaktion:	0,097 ^b
Erkrankungen des Nervensystems						
Geschlecht						
Männer	856	177 (20,7)	427	48 (11,2)	1,84 [1,37; 2,48]	< 0,001
Frauen	103	22 (21,4)	50	12 (24,0)	0,89 [0,48; 1,65]	0,711
					Interaktion:	0,038 ^b
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r						
b: p-Wert basiert auf dem Q-Test						
c: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“						
ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Nebenwirkungen

Schwere UE (Grad 3-4)

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch).

Für Kaukasier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie bei Kaukasiern. Da die Patienten kaukasischer Herkunft die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen, wird die Subgruppe der übrigen Ethnien in der vorliegenden Bewertung nicht weiter betrachtet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Erkrankungen des Nervensystems

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie bei Männern.

Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Frauen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.5.2 präsentierte Datenlage zeigt für keinen Endpunkt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen höheren oder geringeren Schaden auf Basis der gesamten Studienpopulation. Allerdings ergibt sich unter Berücksichtigung von Effektmodifikationen für die Ethnie und das Geschlecht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) für kaukasische Patienten und ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Männer für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Schadens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF Ereignisanteil bzw. MW Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamt mortalität	0,4 % vs. 0 % RR: 4,48 [0,24; 83,06] p = 0,175	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse	2,7 % vs. 3,8 % 0,72 [0,40; 1,30] p = 0,310	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Ergänzend dargestellt: Virologisches Ansprechen CD4-Zellzahl	Ergebnis nicht robust ^d MW (Zellen/ μ l): 34 vs. 23 MD: 11,0 [-6,61; 28,61] p = 0,221	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: -0,5 vs. 0,3 MD: -0,80 [-2,46; 0,86] p = 0,345	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36		
körperlicher Summenscore	MW: -0,5 vs. -0,5 MD: 0,00 [-0,74; 0,74] p > 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore	MW: -0,2 vs. -1,7 MD: 1,50 [0,45; 2,55] p = 0,005 Hedges'g: 0,16 [0,05; 0,28] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanza) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF Ereignisanteil bzw. MW Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Nebenwirkungen		
SUE	6,8 % vs. 7,3 % RR: 0,92 [0,62; 1,37] p = 0,736	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (Grad 3-4)	8,8 % vs. 11,3 % RR: 0,77 [0,56; 1,07] p = 0,128	
Ethnie		
kaukasisch	8,1 % vs. 12,7 % RR: 0,64 [0,43; 0,94] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $1,0 \leq KI_o < 0,9$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
nicht- kaukasisch	10,1 % vs. 8,6 % RR: 1,17 [0,64; 2,14] p = 0,605	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Ergebnisse nicht interpretierbar	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems		
Geschlecht		
Männer	20,7 % vs. 11,2 % RR: 1,84 [1,37; 2,48] RR ^f : 0,54 [0,40; 0,73] p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,8$ höherer Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Frauen	21,4 % vs. 24,0 % RR: 0,89 [0,48; 1,65] p = 0,711	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
psychiatrische Erkrankungen	16,8 % vs. 19,7 % RR: 0,85 [0,68; 1,07] p = 0,182	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17,3 % vs. 15,7 % RR: 1,10 [0,86; 1,41] p = 0,465	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32,5 % vs. 28,5 % RR: 1,14 [0,96; 1,35] p = 0,128	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	7,4 % vs. 7,1 % RR: 1,04 [0,70; 1,54] p = 0,891	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanza) (Fortsetzung)

a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r
b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o)
d: siehe Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 2.5.2.3
e: Zusatznutzen angenommen bei unteren KI-Grenzen > 0,2
f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; bzw.: beziehungsweise; CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert (Änderung zu Studienende); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36 Gesundheitsfragebogen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 30 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 30: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UE (Grad 3-4) ▫ Ethnie (Kaukasier): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Nervensystems ▫ Geschlecht (Männer): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben je ein positiver und ein negativer Effekt.

Für schwere UE liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß gering) bei Kaukasiern vor. Da allerdings Patienten kaukasischer Herkunft die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen, wird keine separate Abwägung für Kaukasier und nicht-Kaukasier vorgenommen. Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden (Ausmaß: beträchtlich), jedoch nur bei Männern. Dies führt zu einer getrennten Abwägung des Zusatznutzens bei Männern und Frauen.

Für die Frauen verbleibt ausschließlich ein positiver Effekt in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen, sodass für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Für Männer verbleiben ein positiver Effekt in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen und ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen – jeweils mit gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt). Das Ausmaß des positiven Effekt für den Endpunkt schwere UE (Grad 3-4) ist jedoch nur gering und wird damit durch einen beträchtlichen höheren Schaden für den Endpunkt der (nicht schwerwiegende) Erkrankungen des Nervensystems aufgehoben. Insgesamt gibt es daher für Männer keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte Frauen (ohne Umstellungsindikation) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für vorbehandelte, HIV-1-infizierte Männer (ohne Umstellungsindikation) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für Männer also nicht belegt.

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

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

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

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

292-0109

Gilead Sciences. Open-label study to evaluate switching from a tdf-containing combination regimen to a TAF-containing combination single tablet regimen (STR) in virologically-suppressed, HIV-1 positive subjects: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.2015 [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01815736>.

Gilead Sciences. A phase 3, open-label study to evaluate switching from a TDF-containing combination regimen to a TAF-containing combination single tablet regimen (STR) in virologically-suppressed, HIV-1 positive subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20.

Gilead Sciences. A phase 3, open-label study to evaluate switching from a TDF-containing combination regimen to a TAF-containing combination single tablet regimen (STR) in virologically-suppressed, HIV-1 positive subjects: study GS-US-292-0109; week 48 final (all subjects) clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead Sciences. A phase 3, open-label study to evaluate switching from a TDF-containing combination regimen to a TAF-containing combination single tablet regimen (STR) in virologically-suppressed, HIV-1 positive subjects: study GS-US-292-0109; week 96; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

2.6 Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu EVG/COBI/FTC/TAF (Stand zum 15.10.2015)
- bibliografische Recherche zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 19.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 20.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 13.01.2016)

Durch die Recherche des pU und die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für vorbehandelte Jugendliche keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF für diese Population nicht belegt.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 31 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Tabelle 31: EVG/COBI/FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen	
2	Therapienaive Jugendliche ^b	Efavirenz in Kombination mit Abacavir und 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.	Männer	Zusatznutzen nicht belegt
	Frauen		Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
	Zusatznutzen nicht belegt			
4	Vorbehandelte Jugendliche ^b		Zusatznutzen nicht belegt	

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofovirafenamid

Für **therapienaive Erwachsene** mit einer HIV-1-Infektion ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für terapienaive Patienten ableitet.

Für **vorbehandelte, HIV-1 infizierte Frauen (ohne Umstellungsindikation)** ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für vorbehandelte, HIV-1 infizierte **Männer (ohne Umstellungsindikation)** ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für **vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation** liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Population nicht belegt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet. Er

unterscheidet dabei weder zwischen Patienten mit und ohne Umstellungsindikation, noch berücksichtigt er die Effektmodifikation durch das Geschlecht.

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

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

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Tabelle 32 zeigt eine Übersicht über die Vergleichstherapien des G-BA und des pU.

Tabelle 32: Zweckmäßige Vergleichstherapie und Vergleichstherapie des pU zur Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF

Fragestellung / Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil
Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	- Antiretroviral vorbehandelte Patienten, bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt: (Wechsel auf) eine individuelle antiretrovirale Therapie (gemäß der Definition des G-BA) - Antiretroviral vorbehandelte Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt: Fortführung der bestehenden Therapie
Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche ^a		
a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid		

Therapienaive Erwachsene und therapienaive Jugendliche

Der pU benennt Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil als zweckmäßige Vergleichstherapie für **therapienaive Erwachsene** und wählt somit eine der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien. Für therapienaive Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) benennt der pU Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt somit der Festlegung des G-BA. Diesem Vorgehen wird jeweils gefolgt.

Ergänzend legt der pU jedoch in Modul 3 A ausführlich dar, warum er eine Ausweitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Erwachsene und therapienaive Jugendliche um weitere antiretrovirale Wirkstoffe als sinnvoll erachtet. Da er sich jedoch für die Nutzenbewertung ausschließlich auf Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA beschränkt, wird die Argumentation des pU zur Berücksichtigung weiterer Vergleichstherapien in der Nutzenbewertung nicht kommentiert.

Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

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

Aus Sicht des pU richtet sich die Umsetzung und Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorbehandelten Patienten nach dem Status der aktuellen Therapie im Hinblick auf das Vorliegen einer Umstellungsindikation. Folglich unterscheidet der pU innerhalb der vorbehandelten Patienten zwischen Patienten mit Umstellungsindikation und Patienten ohne Umstellungsindikation:

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

Dem Vorgehen des pU, dass bei Patienten mit und ohne Umstellungsindikation zwischen unterschiedlichen Operationalisierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu unterscheiden ist, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten ist nicht explizit auf solche mit (oder ohne) Umstellungsindikation beschränkt [3]. Auch der G-BA betrachtet eine unterschiedliche Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese beiden Populationen als sinnvoll [22]. Die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie und ihre Eignung für die eingeschlossene Population werden in den Studien überprüft.

Es ist dennoch fraglich, ob eine Umstellung einer antiretroviralen Therapie ohne medizinische Notwendigkeit praxisrelevant und medizinisch sinnvoll ist. Ein Therapiewechsel in der Versorgungspraxis erfolgt in der Regel aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen, also dann, wenn eine Umstellungsindikation vorliegt (z. B. [4,23]). Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass ein Therapiewechsel auch mit Nachteilen für Patienten verbunden sein kann. Beispielsweise kann es zu einem Verlust des virologischen Ansprechens kommen oder Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen können zunehmen [24,25]. Der pU schreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2 selbst, dass ein früher und häufiger Therapiewechsel die noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen immer weiter einschränke, weswegen der langfristige Verbleib auf einem antiretroviralen Regime wichtig ist. Untersuchungen weisen auch darauf hin, dass das Risiko eines virologischen Versagens mit zunehmender Dauer der virologischen Suppression (bei guter Adhärenz) abnimmt [26].

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

Nachfolgende Kommentierung zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen durch den pU (Modul 4A) erfolgt – sofern nichts anderes angegeben ist – gemeinsam für alle 4 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg). Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen. Die Bewertung soll laut pU bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCT erfolgen. Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen in die Bewertung einzuschließen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend dargestellt.

Endpunkte

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

Studiendauer

Der pU gibt an, nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen in die Bewertung einzuschließen. Diesem Einschlusskriterium wird prinzipiell gefolgt. Beim Vorliegen mehrerer Auswertungszeitpunkte (≥ 48 Wochen), wird jedoch die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten für die vorliegende chronische Indikation als sinnvoll erachtet, sofern diese Auswertung nicht maßgeblich verzerrt ist (z. B. durch zu viele Studienabbrecher). Dieses Vorgehen deckt sich auch mit den Empfehlungen der Zulassungsbehörde – insbesondere für therapienaive Patienten. Gemäß der Einschätzung der EMA reicht zwar eine Studiendauer von 48 Wochen zur Beurteilung des primären Endpunkts (virologisches Ansprechen) aus. Um die Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum besser beurteilen zu können, empfiehlt die EMA jedoch die Erhebung von Langzeitdaten (> 2 Jahre [27,28]). Konsequenzen, die sich dadurch für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben, sind in Abschnitt 2.8.2.5.3 beschrieben.

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

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

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU verweist auf die in der Vorlage zum Dossier aufgeführten zu beachtenden Aspekte und die verwendeten Bewertungsbögen im Anhang 4-F des Modul 4 A. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

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

Studiendesign

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

Patientencharakteristika

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

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation und wurden im Bewertungsbericht nur um wenige Patientencharakteristika ergänzt (z. B. Vorbehandlung [Fragestellung 3]), während einige Patientencharakteristika nicht dargestellt wurden (z. B. Body Mass Index, Adhärenzrate).

Endpunkte

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

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

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

Der pU gibt an, als Effektschätzer für binäre Variablen das Odds Ratio (OR) bzw. Peto Odds Ratio (POR), das Relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz zu berechnen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird zur Interpretation dieser Daten das Relative Risiko verwendet [14]. Das POR bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [29] wurde das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) als Schätzer für das relative Risiko verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken liegt. Sind solche Studien mehrheitlich innerhalb einer Meta-Analyse vertreten, werden diese ebenfalls anhand der POR Methode durchgeführt.

Meta-Analysen

Für die Bewertung der Fragestellung 3 wurde 1 relevante direkt vergleichende Studie (292-0109) identifiziert, daher werden vom pU keine Meta-Analysen durchgeführt. Für die Bewertung der Fragestellung 1 führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Die Methodik für die dazu notwendigen Meta-Analysen wird ausreichend beschrieben. Der Methodik wird gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4 einige mögliche Sensitivitätsanalysen, erwähnt allerdings weder explizit die im Dossier verwendeten noch die in den Studienberichten dargestellten Analysen.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt virologisches Ansprechen

Der pU legt in Modul 4 A sowohl für den direkten (Fragestellung 3) als auch für den adjustierten indirekten Vergleich (Fragestellung 1) Auswertungen des virologischen Ansprechens ausschließlich nach dem Snapshot-Algorithmus vor [12]. Für den Endpunkt virologisches Ansprechen werden - abweichend vom Vorgehen des pU - in der vorliegenden Nutzenbewertung verschiedene Sensitivitätsanalysen herangezogen. Dies wird nachfolgend begründet.

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

virologische Daten im Auswertungsfenster (Gruppe 3) werden zusätzlich wie folgt klassifiziert:

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

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

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

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

Für den adjustierten indirekten Vergleich lagen keine Daten zum virologischen Ansprechen nach TLOVR vor. In den Studienunterlagen waren jedoch für alle eingeschlossenen Studien Ergebnisse der Analysen Missing = Failure und Missing = Excluded verfügbar. Eine genauere Beschreibung dieser Analysen fehlte in den Studienunterlagen. Anhand anderer Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet [13] ist jedoch zu vermuten, dass bei den Algorithmen Missing = Excluded und Missing = Failure im Gegensatz zum Snapshot-Algorithmus derjenige Wert im Auswertungszeitfenster relevant ist, der näher an der Woche 48 bzw. 96 ist. Patienten mit fehlenden Werten werden nicht als Patienten mit virologischem Ansprechen gewertet (Missing = Failure) bzw. aus der Auswertung ausgeschlossen (Missing = Excluded). Die Analysen Missing = Failure und Missing = Excluded wurden für Fragestellung 1 und 3 als Sensitivitätsanalysen herangezogen.

Alle 3 Auswertungen (Snapshot, Missing = Failure und Missing = Excluded) können jedoch verzerrt sein, wenn sich die Anteile an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungszeitfenster, die die Therapie abgebrochen haben und für die zuletzt ein Wert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gemessen wurde, zwischen den Studienarmen unterscheiden. Diese Patienten werden in den Auswertungen nicht als Patienten mit virologischem Ansprechen gewertet (Snapshot, Missing = Failure) bzw. aus den Analysen ausgeschlossen (Missing = Excluded). Die Verzerrung kann dadurch entstehen, dass diese Patienten nicht als

Ansprecher gewertet werden, obwohl sie zum letzten gemessenen Zeitpunkt auf die Therapie angesprochen haben.

Im vorliegenden Dossier zeigt sich diese Situation in der Studie 292-0109 (direkter Vergleich, Fragestellung 3): der Anteil an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungsfenster unterscheidet sich deutlich zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 33). Dies ist insbesondere auf diejenigen Patienten zurückzuführen, die die Therapie aus anderen Gründen als UE oder Tod abgebrochen haben und deren letzter verfügbarer Wert der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml betrug. In der Studie 292-0109 betrug der Anteil dieser Patienten im Interventionsarm 0,7 % und im Vergleichsarm 4,2 %, sodass ein Unterschied von 3,5 Prozentpunkten resultiert. Im Vergleich dazu betrug der Unterschied für das virologische Ansprechen 4,1 Prozentpunkte. Es kann folglich nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Unterschied im virologischen Ansprechen maßgeblich auf den differentiellen Anteil besagter Patienten, die nicht in die Auswertung zum virologischen Ansprechen eingegangen sind, zurückzuführen ist.

Tabelle 33: Ergebnisse (Snapshot Algorithmus und HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

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

Aus den oben beschriebenen Gründen wurde für die Fragestellung 3 (direkter Vergleich) zusätzlich eine weitere Sensitivitätsanalyse basierend auf eigenen Berechnungen durchgeführt. Dazu wurde angenommen, dass – unter der Annahme missing completely at random – die Ansprechraten bei den betroffenen Patienten den jeweils in den Therapiearmen beobachteten Ansprechraten entsprechen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [21]) angepasst.

In den Studien, die in den adjustierten indirekten Vergleich (Fragestellung 1) eingegangen sind, unterscheiden sich die Anteile an Patienten ohne virologische Daten im Auswertungsfenster zwischen den Behandlungsarmen nicht wesentlich. Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass das jeweilige Ergebnis der Analysen Snapshot, Missing = Failure und Missing = Excluded maßgeblich durch diese Patienten verzerrt sein kann. Für den indirekten Vergleich wird daher keine eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt CD4-Zellzahl

Für den Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl präsentiert der pU im Ergebnisteil des Moduls 4 A – sowohl für den direkten als auch für die indirekten Vergleich – als primäre Auswertung eine Auswertung, bei der fehlende Werte durch den zuletzt beobachteten Wert ersetzt wurden (Last Observation carried forward [LOCF]). Diese Analysen ergänzt der pU durch Auswertungen, bei denen ausschließlich vollständig beobachtete Patienten eingeschlossen wurden (Observed Cases [OC]). Für die Nutzenbewertung wird primär die LOCF-Auswertung betrachtet.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in den Abschnitten 2.8.2.4.3 und 2.8.2.5.3.

Methodik der Subgruppenanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A, 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. Diese wird hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Für die Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene) führt der pU die Berechnungen allerdings anhand des OR durch. Für die Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) stellt der pU die Ergebnisse für das RR nur dann dar, wenn der p-Wert für den Interaktionstest $\leq 0,2$ war. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Interaktionstests anhand des RR, falls notwendig, neu berechnet.

Indirekte Vergleiche

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde. Die vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche folgen dem methodischen Ansatz von Bucher [11]. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich adäquat. Als Brückenkompator wählt der pU die Kombination aus EVG/COBI/FTC/TDF, da keine Studien mit weiteren Brückenkompatoren vorliegen. Die Auswahl ist nachvollziehbar.

Der Beschreibung der Überprüfung der Strukturqualität (Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz) der zugrunde liegenden Daten wird gefolgt. Bei der Beschreibung der Vorgehens

zur Konsistenzprüfung der Ergebnisse gibt der pU an, dass diese nur beim Vorliegen von direkten und indirekten Vergleichen zwischen der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden kann. Diese Einschätzung wird geteilt. Das Fehlen der Konsistenzuntersuchung wird bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit wie folgt berücksichtigt:

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich Ergebnisse aus indirekten Vergleichen mit einer besonders guten methodischen Qualität, die maßgeblich auf Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial basieren, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Der für eine Hochstufung notwendige Aspekt der Konsistenz ist bei den in diesem Dossier vorliegenden Daten nicht gegeben. Die indirekten Vergleiche haben daher eine geringe Ergebnissicherheit und es können maximal Anhaltspunkte z. B. für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Abweichend davon gibt der pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.1 an, dass aus dem adjustierten indirekten Vergleich Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellung 1, 2, 3, und 4 durch.

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

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellung 1, 2, 3, und 4 durch.

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

Zusammenfassung

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

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

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellung 1 durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 1.

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Efavirenz durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Efavirenz durchgeführt.

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

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu EVG/COBI/FTC/TAF findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Efavirenz ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund –

Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

Weitere Untersuchungen

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

2.8.2.3.2 Studienpool

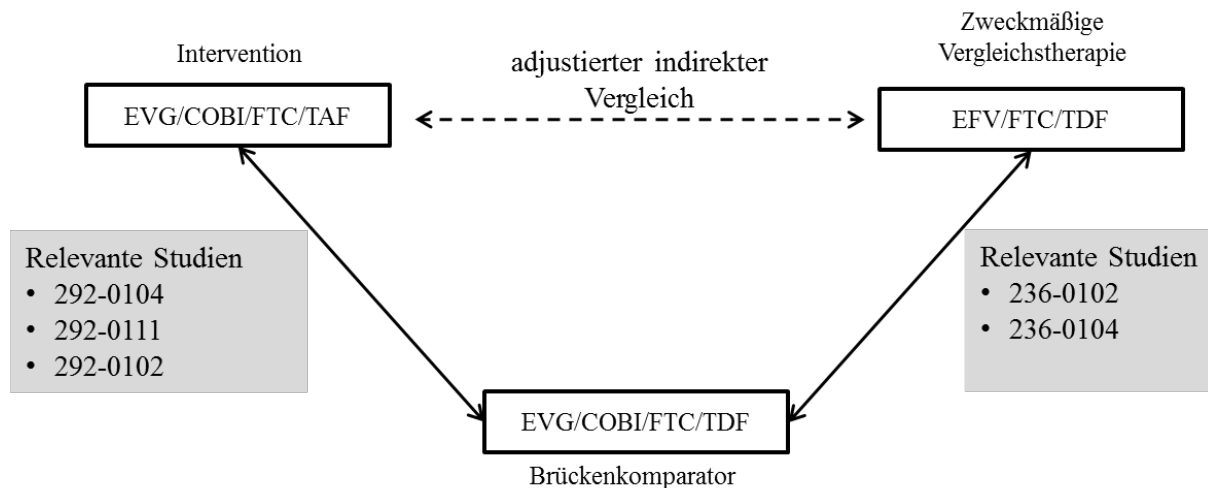
Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Die Informationsbeschaffung des pU ergab eine direkt vergleichende RCT für Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene [ohne Umstellungsindikation]). Für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) identifizierte der pU keine direkt vergleichenden RCT, er führt die Nutzenbewertung deshalb auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs durch. Für Fragestellung 2 und 4 (therapienaive und vorbehandelte Jugendliche) legte der pU keine Studien vor.

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene): indirekter Vergleich

Da keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF zur Verfügung steht, zieht der pU einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator (EVG/COBI/FTC/TDF) für die Bewertung heran. Der pU schließt insgesamt 5 RCT ein. 3 dieser RCT untersuchen einen Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF (292-0102, 292-0104 und 292-0111) und 2 RCT untersuchen einen Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber EFV/FTC/TDF (236-0102 und 236-0104).

Die vom pU präsentierte Datenlage für den indirekten Vergleich ist in Abbildung 2 dargestellt.



COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil

Abbildung 2: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich (therapienaive Erwachsene)

Die vom pU vorgelegten Studien werden als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen. Zudem wurden keine weiteren relevanten Studien für den indirekten Vergleich identifiziert (siehe Abschnitt 2.8.2.3.1). Somit wird die vorliegende Nutzenbewertung auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

Ergänzend sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass für die beiden kleineren Studien 292-0102 und 236-0104 nur 48 Wochen-Daten vorliegen. Da in der Nutzenbewertung jedoch primär die Ergebnisse des späteren Auswertungszeitpunkts 96 Wochen herangezogen werden, fließen die Ergebnisse dieser beiden Studien nicht in den adjustierten indirekten Vergleich ein (siehe auch Abschnitt 2.8.2.5.3).

Fragestellung 2 (therapienaive Jugendliche)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU keine Studie vor.

Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene): direkter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Erwachsenen zieht der pU eine RCT (292-0109) heran. In der Studie 292-0109 wurde EVG/COBI/FTC/TAF mit dem Fortführen einer bisherigen antiretroviralen Therapie bei Patienten **ohne** Umstellungsindikation verglichen. Dem pU wird hinsichtlich der Relevanz der Studie 292-0109 gefolgt. Einzelne Aspekte zur Relevanz und Umsetzung der Vergleichstherapie in dieser Studie werden in Abschnitt 2.8.2.4.1 kommentiert.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Erwachsenen (**mit** Umstellungsindikation) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU keine Studie vor.

Fragestellung 4 (vorbehandelte Jugendliche)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle antiretrovirale Therapie) legt der pU keine Studie vor.

2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 3)

2.8.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Der pU schließt eine RCT (292-0109) zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie bei vorbehandelten Erwachsenen ein (Fragestellung 3). Die Angaben des pU zum Design der Studie und zu den Patientencharakteristika sind weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 22 nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Ergänzt wurden die Patientencharakteristika durch Angaben zur Vorbehandlung und zum Therapieabbruch.

Kommentar zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie 292-0109

In der Studie 292-0109 wurden virologisch suppressierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien des pU mit einem Therapieregime, bestehend aus der festen Sockeltherapie FTC/TDF und einer 3. antiretroviralen Substanz (EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r), behandelt wurden. Diese Patienten wurden entweder in den EVG/COBI/FTC/TAF-Arm oder in die Fortführung der bisherigen Therapie randomisiert.

Der pU begründet in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Moduls 4 A, dass die eingeschlossenen Patienten keine grundsätzliche Notwendigkeit einer Therapieumstellung aus virologischen, verträglichkeitsbedingten oder sicherheitsrelevanten Gründen hatten und sieht das Fortführen einer bisherigen Therapie als Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle antiretrovirale Therapie) in dieser Studie als umgesetzt an.

Wie in Abschnitt 2.8.1 erläutert, kann das Fortführen einer bisherigen antiretroviralen Therapie als mögliche Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle antiretrovirale Therapie) für Erwachsene ohne Umstellungsindikation akzeptiert werden. Ob eine Umstellungsindikation vorliegt oder nicht, wird insbesondere aus virologischen oder sicherheitsrelevanten Gründen abgeleitet (z. B. [4]). Dies geht auch aus der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hervor, der als Gründe für

einen Therapiewechsel insbesondere virologisches Versagen und Nebenwirkungen anführt (siehe Abschnitt 2.8.1). Folglich werden für die Überprüfung der Eignung der Studie 292-0109 die eingeschlossenen Patienten insbesondere hinsichtlich ihres virologischen Ansprechens / Versagens zu Studienbeginn und hinsichtlich aufgetretener Nebenwirkungen vor Studienbeginn betrachtet.

Virologisches Ansprechen / Versagen

Die Patienten in der Studie 292-0109 mussten zum Zeitpunkt des Screenings über mindestens 6 konsekutive Monate virologisch supprimiert sein (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml). Zu Studienbeginn wurde zwar bei ca. 2 % der Patienten eine Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml festgestellt (siehe Tabelle 22). Gemäß den Angaben des pU lag die Viruslast allerdings bei einem überwiegenden Teil dieser Patienten (22 von insgesamt 27) < 200 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Dieses Ergebnis entspreche 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 [4]. Da zudem auch nur 2 % der Studienpopulation eine Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml hatten, stellt dies die Eignung der Studie hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage. Insgesamt wird der Einschätzung des pU gefolgt, dass bei den Patienten keine virologisch bedingte Umstellungsindikation zu Studienbeginn vorlag.

Sicherheitsrelevante Gründe

Der pU argumentiert, dass in der Studie 292-0109 keine nebenwirkungsbedingte Umstellungsindikation bestand. Der pU bezieht sich dabei insbesondere auf eine Erhebung von 5 Efavirenz-typischen Nebenwirkungen (Schwindel, Schlafprobleme, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit und Alpträume), die zu Studienbeginn bei allen mit Efavirenz vorbehandelten Patienten durchgeführt wurde (ca. 25 % der Studienteilnehmer / Behandlungsarm).

Es handelt sich dabei um einen Erhebungsbogen, bei dem der Patient angeben sollte, ob er das spezifische Symptom erlebt hat und wenn ja, wie sehr ihn das Symptom tatsächlich gestört hat. Als Antwort waren dabei folgende Kategorien vorgesehen: (0) Ich habe das Symptom nicht; (1) Ich habe das Symptom und es stört mich nicht; (2) Ich habe das Symptom und es stört mich ein wenig; (3) Ich habe das Symptom und es stört mich; (4) Ich habe das Symptom und es stört mich sehr. Unter der Annahme, dass auch bei den Patienten, die sich durch das vorliegende Symptom nicht gestört fühlten, eine Umstellungsindikation vorliege, kommt der pU zu der Schlussfolgerung, dass in der Studie 292-0109 maximal 14,9 % der Patienten im Interventionsarm und maximal 14,7 % der Patienten im Vergleichsarm eine Umstellungsindikation hätten. Betrachtet man lediglich die Antworten (2) bis (4) läge eine Umstellungsindikation bei 10,6 % bzw. 9,9 % Patienten vor.

Die Ergebnisse dieser Erhebung sind allerdings nicht interpretierbar. Der Erhebungsbogen fragt nicht alle für Efavirenz-typischen Nebenwirkungen ab. So wird beispielsweise die ebenfalls für Efavirenz typische Nebenwirkungen Depression [4] nicht berücksichtigt. Zum

anderen wurde die Abfrage auf diejenigen Patienten beschränkt, die zuvor mit Efavirenz behandelt wurden. Folglich wurde bei einem Großteil der Studienteilnehmer (ca. 75 % der Studienpopulation), die zuvor mit anderen antiretroviralen Therapien behandelt wurden, keine entsprechende Erhebung durchgeführt, obwohl auch bei anderen in der Studie eingesetzten Substanzen typische Nebenwirkungen auftreten können. So kann beispielsweise Atazanavir zu einem Ikterus oder (in Verbindung mit Ritonavir) zu starken Diarrhöen führen, die einen Therapiewechsel notwendig machen [25]. Betrachtet man die Ergebnisse der ursprünglichen Studien, aus denen die Patienten rekrutiert wurden, so zeigt sich beispielsweise, dass es bei Patienten in der Studie GS-US-236-0103 unter einer Therapie mit ATV/r/FTC/TDF deutlich häufiger zu einem Ikterus kam als bei Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF (9,6 % vs. 0 % [30]).

Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Unterlagen nicht ableiten, wie viele Patienten in welchem Ausmaß unter Nebenwirkungen litten und ob diese zu einer Therapieumstellung hätten führen müssen. Zum Studienbeginn waren Patienten laut Angaben des pU jedoch durchschnittlich 2,5 Jahre mit einer unveränderten antiretroviralen Therapie vorbehandelt. Auch im Verlauf der Studie 292-0109 haben vergleichsweise wenige Patienten im Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie) ihre Behandlung abgebrochen (8,4 % zu Woche 48). Folglich ist nicht davon auszugehen, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten (> 20 %) eine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag. Deshalb kann die gesamte Studienpopulation für die Bewertung der vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden kann.

Aus oben beschriebenen Gründen besteht jedoch eine Restunsicherheit, ob in die Studie auch Patienten mit Umstellungsindikation eingeschlossen wurden. Die Einwilligung dieser Patienten zur Teilnahme an der Studie 292-0109 könnte dann von der Hoffnung getrieben sein, auf ein neues Arzneimittel randomisiert zu werden, das mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist. Eine Randomisierung zum Vergleichsarm (Fortführung der bisherigen Therapie) könnte dann dazu führen, dass die Patienten im Vergleichsarm mit bereits bestehenden und belastenden Nebenwirkungen ihre Therapie schneller und häufiger abbrechen. Höhere Abbruchraten im Vergleichsarm aufgrund von UE zu Studienbeginn können als Hinweis auf den Einschluss von Patienten mit Umstellungsindikation gedeutet werden. Die oben beschriebene Unsicherheit wird bei der Ergebnisinterpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE berücksichtigt, stellt jedoch die Eignung der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten ohne Umstellungsindikation nicht infrage.

Zusammenfassung

Insgesamt wird der Einschätzung des pU zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle antiretrovirale Therapie operationalisiert als Fortführen einer bisherigen Therapie) in der Studie 292-0109 für die in die Studie eingeschlossenen HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation gefolgt.

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

Zudem deckt die Studienpopulation nicht die komplette Population der vorbehandelten Erwachsenen ab, sondern lediglich diejenigen, für die die Fortführung der bisherigen Therapie die individuelle antiretrovirale Therapie darstellt (keine Notwendigkeit der Therapieumstellung z. B. aufgrund von virologischen Versagen oder aufgrund von Nebenwirkungen). Ein etwaiger Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der vom pU vorgelegten Studie 292-0109 gilt damit nur für diese Patientenpopulation.

Eine umfassende Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 292-0109 findet sich in Abschnitt 2.5.1.2

Kommentar zum Vorliegen von Resistenzen in der Studie 292-0109

Gemäß den Fachinformationen der in der Studie eingesetzten Substanzen [3,6,16,18] sollen keine Resistenzen gegenüber den jeweiligen Substanzen bzw. Wirkstoffklassen vorliegen. Hinsichtlich einer Resistenztestung bzw. Genotypisierung gab es in der Studie 292-0109 jedoch keine Vorgaben.

Der pU argumentiert, dass die Patienten in der Studie nicht auf Resistenzen untersucht werden konnten, da sie virologisch supprimiert waren und für eine aussagekräftige Resistenztestung eine nachweisbare Viruslast im Plasma notwendig ist [31]. Er führt aus, dass alle Studienteilnehmer zuvor in klinischen Studien von Gilead eingeschlossen waren und dort nachweislich keine Resistenzen vorlagen bzw. eine Sensitivität zu Studienbeginn gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen nachgewiesen sein musste [30,32-36]. In den Ausgangsstudien wurde zwar ein anderes Tenofovir-Salz eingesetzt (TDF statt TAF), allerdings bedeutet der Ausschluss von TDF-assoziierten Resistenzen gleichzeitig auch den Ausschluss von Resistenzen gegenüber TAF [5]. Auch aus der Tatsache, dass es sich um virologisch supprimierte Patienten handelt, ließe sich ableiten, dass die Patienten keine Resistenzen während der Studien entwickelt hätten.

In der Studie 292-0109 liegen keine konkreten Daten zu relevanten Mutationen bzw. damit verbundenen Resistenzen gegenüber den in der Studie eingesetzten Substanzen vor. Die Argumentation des pU ist jedoch nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung wird der Annahme des pU gefolgt, dass die Studienteilnehmer keine relevanten Resistenzen aufwiesen und der Einsatz der Wirkstoffe diesbezüglich jeweils zulassungskonform war.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit begründet der pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers mit der Ähnlichkeit wichtiger demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika zwischen der Studienpopulation und der deutschen HIV-infizierten antiretroviral vorbehandelten

Bevölkerung. Hierbei hebt er insbesondere die Charakteristika Alter, Geschlecht, Abstammung und Viruslast hervor. Insgesamt gibt es aus Sicht des pU keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

Aus oben beschriebenen Gründen ist die Studie 292-0109 jedoch lediglich für die Bewertung von HIV-infizierten vorbehandelten Patienten geeignet, die ihre Therapie nicht z. B. infolge eines virologischen Versagens oder Nebenwirkungen umstellen müssen (Patienten ohne Umstellungsindikation). Inwiefern die Studienergebnisse auf die Patienten übertragbar sind, deren Therapie umgestellt werden muss, bleibt unklar.

Der pU stellt in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2 fest, dass die Ergebnisse der Studie 292-0109 auf alle vorbehandelten Patienten übertragbar sind. Er begründet dies damit, dass es in der Studie keinen fazitrelevanten Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Art der Vortherapie gab. Diese Begründung ist jedoch nicht ausreichend.

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

2.8.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die Studie 292-0109 ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der Bewertung für die Endpunkte wird teilweise gefolgt. Die Abweichungen betreffen die Endpunkte virologisches Ansprechen, Gesamtmortalität, schwere UE (Grad 3-4) und SUE und werden im Folgenden beschrieben.

Der Endpunkt virologisches Ansprechen wurde in der Studie 292-0109 primär mittels des Snapshot-Algorithmus erhoben. Infolge des Algorithmus werden Therapieabbrecher, deren letzter gemessener Wert < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gewesen ist, in den Responderanalysen nicht als Patienten mit virologischem Ansprechen gewertet. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt virologisches Ansprechen, erhoben mittels des Snapshot-Algorithmus, mit niedrig. Allerdings unterscheiden sich die Anteile der Patienten, deren letzter gemessener Wert < 50 HIV-1-RNA Kopien/ml gewesen ist und die aufgrund von anderen Gründen als UE oder Tod die Therapie abgebrochen haben, zwischen den Therapiearmen deutlich (siehe Abschnitt 2.8.2.2). Eine potenzielle Verzerrung zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF durch die Bewertung dieser Patienten als Nicht-Ansprecher kann nicht

ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit hoch bewertet. Um die Robustheit des Ergebnisses für diesen Endpunkt zu überprüfen werden weitere Analysen herangezogen (siehe Abschnitt 2.8.2.2). Die beschriebene Problematik tritt potenziell auch in den Studien zum adjustierten indirekten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF auf und wird dort ebenfalls adressiert (siehe Abschnitt 2.8.2.2).

Der pU bewertete das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität, gemeinsam mit den anderen Endpunkten zu den Nebenwirkungen, mit hoch. Das Vorgehen des pU, das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte gemeinsam zu bewerten, ist nicht adäquat, da grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen können. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUE und schwere UE (Grad 3-4) trotz des offenen Studiendesigns mit niedrig bewertet. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Erhebungen der schweren bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen durch subjektive Erwartungshaltungen beeinflusst werden.

2.8.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

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

Da die Endpunkte in den Studien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, nahezu identisch sind, findet in diesem Abschnitt eine gemeinsame Kommentierung der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte statt – unabhängig davon, ob sie im direkten (Fragestellung 3) oder im indirekten Vergleich (Fragestellung 1) eingeschlossen wurden. Etwaige Unterschiede werden bei dem Endpunkt selbst adressiert. Weitere spezifische Kommentare zu den Ergebnissen zu den Studien für den indirekten Vergleich werden in Abschnitt 2.8.2.5.3 erläutert.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

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

Morbidität

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

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

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) als patientenrelevanter Endpunkt

Der pU betrachtet den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) in Modul 4 A lediglich ergänzend. Er begründet sein Vorgehen damit, dass das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse (CDC-Klasse C) laut Auffassung der Zulassungsbehörden nicht als primärer und relevanter Wirksamkeitsparameter in klinischen Studien gewertet werden kann [27,28,37]; hierfür stelle die Viruslast den relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, den Ausbruch von AIDS zu verhindern. In allen eingeschlossenen Studien erfolgte die Erhebung von AIDS-definierenden Ereignissen über die CDC-Klassifikation [38,39]. Laut der CDC-Klassifikation setzen sich die Klasse-C-Ereignisse (HIV-Infektion im Stadium AIDS) hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi-Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Darüber hinaus ist gemäß Definition auch eine CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ml ein prädefiniertes Ereignis innerhalb dieses Endpunktes.

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) bildet insgesamt das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche ab und ermöglicht die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen. Der Endpunkt ist somit unmittelbar patientenrelevant und wird eingeschlossen. Der Laborparameter (CD4-Zellzahl) ist als auszuwertender Bestandteil des Endpunktes akzeptabel, da er in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4).

Relevanz der Ereignisse innerhalb der CDC-Klasse C

In allen vom pU eingeschlossenen Studien wurde die a priori definierte Auswertung der AIDS-definierenden Ereignisse über die CDC-Klassifikation (CDC-Klasse C) umgesetzt [38].

Der pU argumentiert, dass die in der CDC-Klassifikation genannten Ereignisse jedoch eine heterogene Gruppe verschiedener Diagnosen umfassen, die einzig dadurch gekennzeichnet

sind, dass sie in Folge der erworbenen Immunschwäche gehäuft vorkommen. Die Bewertung der Ereignisse solle aus seiner Sicht patientenindividuell, differenziert und nach strengen Kriterien erfolgen. Zum einen könnten AIDS-definierende Ereignissen innerhalb der ersten Monate nach Therapiebeginn möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit auftreten, sondern im Zusammenhang mit der therapiebedingter Erholung des Immunsystems stehen (sogenanntes Immunrekonstitutionssyndrom [IRIS]). Damit wären sie Ausdruck eines Therapieerfolges. Zum anderen soll aus Sicht des pU der CD4-Zell-Abfall < 200 Zellen/ml entsprechend der neuen Fassung der EMA-Richtlinie [27] nicht als AIDS-definierendes Ereignis gewertet werden. Vor diesem Hintergrund führt der pU eine post-hoc Auswertung von CDC-Klasse C Ereignissen durch, in der folgende aus Sicht der pU nicht relevanten Ereignisse nicht berücksichtigt werden:

- Beginn des Ereignisses vor Studienbeginn oder nach Studienabbruch des Patienten
- CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ml
- Für therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) zusätzlich:
 - Beginn des Ereignisses innerhalb der ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn (der pU stuft diese Ereignisse post-hoc als IRIS-Ereignisse ein)
 - Dauer der Herpes- oder Kryptosporidien-Infektion unter 4 Wochen

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Die Erhebung von AIDS-definierenden Ereignissen in allen Studien erfolgte im Rahmen der Erfassung der UE. Dabei wurden die vor dem Studienbeginn existierenden Ereignisse erst dann als UE erfasst, wenn sie sich in ihrem Schweregrad oder Verlauf im Vergleich zu Studienbeginn verschlechtert haben. Die in den Studien berichteten UE wurden für die Spezifikation als AIDS-definierendes Ereignis durch einen medizinischen Monitor oder ein Clinical Endpoint Committee unter Kenntnis der für die betroffenen Patienten erhobenen Daten und teilweise auch nach Abfrage weiterer medizinischer Informationen als CDC-Klasse-C-Ereignisse eingestuft. Aus den Studienunterlagen von allen eingeschlossenen Studien (sowohl für die Fragestellung 1 als auch für die Fragestellung 3) ging nicht hervor, ob die Einstufung eines UE als AIDS-definierendes Ereignis verblindet oder unverblindet erfolgte.

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

- Die Identifikation von AIDS-definierenden Ereignissen wurde aus UE durchgeführt. Die Erfassung der vor dem Studienbeginn existierenden Ereignisse als UE erfolgte erst dann, wenn sie sich in ihrem Schweregrad oder Verlauf im Vergleich zu Studienbeginn verschlechtert haben. Es ist deswegen nicht adäquat, die vor Studienbeginn aufgetretenen Ereignisse nicht zu berücksichtigen. Die Ereignisse nach Therapieabbruch wurden während des Nachbeobachtungszeitraums für UE dokumentiert, also in einem Zeitraum,

in dem eine solche Nachbeobachtung in der Studie als sinnvoll erachtet wird. Es bleibt unklar, warum diese Ereignisse nicht relevant sein sollen.

- Der Abfall der CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ml ist als auszuwertender Bestandteil des Endpunktes sinnvoll, da die CD4-Zellzahl in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4). Die Relevanz der Schwelle von 200 CD4-Zellen wird dabei auch durch Leitlinien gestützt [4,25]
- Das IRIS-Phänomen wird zwar in der Literatur beschrieben, dennoch finden sich keine klaren Kriterien zur Einstufung eines Ereignisses als IRIS. Es wird beispielsweise diskutiert, dass als Kriterium bei betroffenen Patienten ein Viruslastabfall von mindetens einer Logstufe gefordert wird; die aufgetretenen Symptome dürfen nicht durch einen erwarteten Verlauf einer bestehenden Infektion, durch Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Non-Adhärenz erklärbar sein [23]. Die IRIS-Ereignisse treten dabei nicht bei allen Patienten auf; bestimmte Patientengruppen, wie z. B. mit hoher Ausgangsviruslast und niedriger CD4-Zellzahl, haben ein erhöhtes Risiko ein IRIS-Ereignis zu haben (z. B. [23,40-42]). Der zeitliche Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und IRIS ist darüber hinaus symptomspezifisch unterschiedlich (z. B. [40,43]). Bei nachträglicher Einstufung eines Ereignisses als IRIS allein auf Basis des post-hoc definierten Beobachtungszeitraums von 8 Wochen nach Studienbeginn kann eine ergebnisgesteuerte Auswertung nicht ausgeschlossen werden.
- Aus den Unterlagen geht hervor, dass in den Studien eine inhaltliche Bewertung der Ereignisse erfolgte. Dies zeigt sich z. B. darin, dass nicht alle aufgetretenen UE, die sich in der CDC-Klasse C wiederfinden, als solche klassifiziert wurden. Zum Beispiel wurden in der Studie 292-0109 insgesamt 21 Patienten mit mindestens einem Ereignis von Herpes Simplex berichtet, davon aber nur 16 Patienten in CDC-Klasse C eingestuft.

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

- Virologisches Ansprechen: eingeschlossen

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

Der pU legt in Modul 4 A sowohl für den direkten (Fragestellung 3) als auch für den indirekten Vergleich (Fragestellung 1) Auswertungen des virologischen Ansprechens nach dem Snapshot-Algorithmus vor und verwendet dabei 2 verschiedene Trennwerte (< 20 bzw. < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, wobei er den Trennwert < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml als primär relevantes Responsekriterium betrachtet). Er begründet die Auswahl des Snapshot-Algorithmus insbesondere damit, dass der Snapshot-Algorithmus in nahezu allen aktuellen HIV-Studien als primärer Analyse-Algorithmus empfohlen wird und auch die

Zulassungsbehörde diese Auswertung favorisiert [12]. Weitere Operationalisierungen des virologischen Ansprechens berücksichtigt der pU nicht.

Diesem Vorgehen wird nur teilweise gefolgt. Für die Nutzenbewertung wird lediglich der gängige Trennwert von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml herangezogen [4,12,27]. Darüber hinaus werden ergänzend zum Snapshot-Algorithmus folgende Sensitivitätsanalysen herangezogen, um die Robustheit des Effekts für den Endpunkt virologisches Ansprechen zu untersuchen (siehe Abschnitt 2.8.2.2).

- Fragestellung 1 (indirekter Vergleich): Missing = Failure, Missing = Excluded
- Fragestellung 3 (direkter Vergleich):
 - Missing = Failure, Missing = Excluded, Ersetzungsstrategie (eigene Berechnung)
 - Für die in der Studie 292-0109 eingeschlossenen vorbehandelten und virologisch supprimierten Patienten wird zudem die Auswertung des virologischen Versagens als sinnvoll erachtet. Der Endpunkt wird von der FDA in Studien an vorbehandelten Patienten, die einen Therapiewechsel vollziehen, sogar als der eigentlich relevante Endpunkt empfohlen [12]. Die Analyse des virologischen Versagens wird daher zur Interpretation des virologischen Ansprechens ergänzend betrachtet.
- CD4-Zellzahl: eingeschlossen

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

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D-3L: nicht eingeschlossen

Neben der unter Morbidität aufgeführten VAS enthält der EQ-5D auch 5 Fragen zu unterschiedlichen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils 3 Antwortkategorien. Diese ordnet der pU der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene

Lebensqualität zu. Die einzelnen Domänen des EQ-5D-3L werden im Dossier als Nutzwert ausgewertet. Diese Auswertung des Nutzwerts wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, dass der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde.

- Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2): eingeschlossen

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

Der SF-36v2 lag nur für die Studie 292-0109 (Fragestellung 3) vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden patientenrelevante spezifische UE auf Basis der Häufigkeit und auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der für die Nutzenbewertung relevanten Studien ausgewählt und eingeschlossen. Zudem wurden weitere spezifische UE in die Nutzenbewertung eingeschlossen, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt (sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Erwachsene):

- Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC])
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Das folgende spezifische UE wurden in Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) zusätzlich betrachtet:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC auf SUE-Ebene)

In Anhang C (Fragestellung 1, Daten aus den in den indirekten Vergleich eingeflossenen Studien) und Anhang D (Fragestellung 3) der vorliegenden Dossierbewertung werden ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in jeweils mindestens einem der beiden Behandlungsarme auftraten, sowie SUE, schwere UE (Grad 3 und 4) bzw. Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$.

- Health Utilization Assessment: nicht eingeschlossen

Das Health Utilization Assessment erhebt zu vorgegebenen Zeitpunkten folgende 3 Parameter: (1) wie viele Patienten wurden hospitalisiert, (2) wie viele Patienten hatten einen ungeplanten Arztbesuch und (3) wie viele Patienten suchten einen Spezialisten auf. Der pU sieht diesen Endpunkt als direkt patientenrelevant an, da die erfassten Parameter durch Nebenwirkungen und / oder Beschwerden verursacht werden und damit einen beeinträchtigenden Einfluss auf den Patienten haben. Der pU gibt an, dass diese Daten geeignet sind, um den Gesundheitszustand des Patienten zu erheben [46].

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die Erhebung gibt lediglich Aufschluss über die Anzahl der Krankenhaus- und Arztbesuche. Um anhand dieser Angaben konkrete Aussagen zu den vom pU genannten Endpunkten zu machen (z. B. UE oder Gesundheitszustand), müsste das Health Utilization Assessment ein validierter Surrogatparameter für diese Endpunkte sein. Entsprechende Nachweise legt der pU allerdings nicht vor. Darüber hinaus sind diese Endpunkte selbst direkt messbar und wurden teilweise auch in den relevanten Studien erhoben.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt für den direkten Vergleich in Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene) Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen vor:

- Alter (50 / ≥ 50)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch)
- Region (USA / ex-USA)
- Art der antiretroviralen Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF vs. ATV/Booster + FTC/TDF)

Für die Fragestellung 3 werden die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Ethnie und Art der antiretroviralen Vorbehandlung berücksichtigt. Die gewählten Trennwerte zu Alter, Geschlecht und antiretroviraler Vorbehandlung waren jeweils in der relevanten Studie präspezifiziert.

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

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

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung 1)

2.8.2.5.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Der pU legt für die Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF bei therapienaiven Patienten (Fragestellung 1) einen indirekten Vergleich vor. Die Angaben des pU zum Design der im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten 5 Studien sind weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Ergänzt werden die Patientencharakteristika durch Angaben zur medianen Viruslast (log10 Kopien/ml), CD4-Zellzahl (Zellen/ μ l) und zur medianen eGFR.

Eine umfassende Beschreibung der in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für den adjustierten indirekten Vergleich findet sich in Abschnitt 2.3.1.2.

2.8.2.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.2.1.3.1, 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU hat das Verzerrungspotenzial für die Studien, die in dem adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, mit niedrig bewertet. Der Bewertung wird gefolgt.

Darüber hinaus bewertet der pU für alle Studien das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Das ist grundsätzlich adäquat. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist jedoch für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Der Grund dafür liegt darin, dass für die vorliegenden adjustierten indirekten Vergleiche keine Konsistenzprüfung möglich ist (siehe Abschnitt 2.8.2.2) und daher grundsätzlich eine geringe Ergebnissicherheit vorliegt. Selbst bei niedrigem Verzerrungspotenzial kann die Ergebnissicherheit daher nicht heraufgestuft werden. Aufgrund dessen entfällt eine Kommentierung der vom pU durchgeführten Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Aufgrund der geringen Ergebnissicherheit können maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.8.2.5.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen für den indirekten Vergleich befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Da die Endpunkte in den Studien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen – unabhängig von der zu beantwortenden Fragestellung – nahezu identisch sind, wird die Auswahl der Endpunkte für den indirekten Vergleich gemeinsam mit der Auswahl der Endpunkte für den direkten Vergleich in Abschnitt 2.8.2.4.3 beschrieben.

Kommentar zu den gewählten Auswertungszeitpunkten für den indirekten Vergleich

Für die in den indirekten Vergleich (Fragestellung 1) eingeschlossenen 5 Studien liegen unterschiedliche Auswertungszeitpunkte vor:

- 292-0102 und 236-0104: es liegen ausschließlich Daten zu Woche 48 vor
- 292-0104, 292-0111 und 236-0102: es liegen Daten jeweils zu Woche 48 und zu Woche 96 vor. Ergebnisse aus diesen Studien zu späteren Auswertungszeitpunkten liegen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor

Der pU führt seine Bewertung sowohl auf Basis der Daten zu 48 Wochen (unter Berücksichtigung der Daten aus 5 Studien) als auch auf Basis der Daten zu 96 Wochen (mit den Studien 292-0104, 292-0111 und 236-0102) durch. Die Berücksichtigung der früheren Daten begründet der pU mit der großen Bedeutung der untersuchten Endpunkte für das Anwendungsgebiet.

Wie in Abschnitt 2.8.2.1 dargelegt, wird für die vorliegende chronische Indikation die primäre Betrachtung von Langzeitdaten als sinnvoll erachtet, sofern die Auswertung nicht maßgeblich verzerrt ist (z. B. durch zu viele Studienabbrecher). Für die Berechnung der adjustierten indirekten Vergleiche werden daher primär die Langzeitdaten nach Woche 96 aus den Studien 292-0104, 292-0111 und 236-0102 herangezogen

Die Ergebnisse der beiden für den adjustierten indirekten Vergleich relevanten Studien 292-0102 und 236-0104, für die nur 48-Wochen-Daten vorliegen, werden in der

Nutzenbewertung nicht primär herangezogen. Es sei allerdings an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass es sich bei den beiden Studien um verhältnismäßig kleine RCT handelt. Die Anzahl der randomisierten Patienten betrug 171 (292-0102) bzw. 71 (236-1014). In den Studien, für die auch 96-Wochen-Daten vorliegen, wurden insgesamt 2451 randomisierte Patienten eingeschlossen. Der Anteil der Patienten, die im adjustierten indirekten Vergleich durch die primäre Betrachtung der 96-Wochen-Daten nicht berücksichtigt wurden, ist daher mit ca. 10 % relativ klein. Darüber hinaus lagen für alle Endpunkte, die in den Studien 292-0102 und 236-0104 untersucht wurden, auch Ergebnisse aus den Studien mit 96 Wochen Dauer vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen vor:

- Alter (< 40 / ≥ 40)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Ethnie (kaukasisch / nicht-kaukasisch)
- Ausgangsviruslast ($\leq 100\,000$ / $> 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml)
- CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (≤ 350 / > 350 Zellen/ μ l)

Für die Fragestellung 1 werden die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Ethnie berücksichtigt. Zur Abbildung der Krankheitsschwere werden die Merkmale Ausgangsviruslast und CD4-Zellzahl zu Studienbeginn berücksichtigt.

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 EVG/COBI/FTC/TAF herangezogen.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3 die Ergebnisse von 2 weiteren Studien vor. Es handelt sich dabei um die einarmige und unkontrollierte Studie GS-US-292-0106 [47], in der therapienaive HIV-1-infizierte Jugendliche (ab 12 Jahren) eingeschlossen wurden und um die unkontrollierte Kohortenstudie GS-US-292-0112 [48], in der therapienaive (Kohorte 1) bzw. vorbehandelte (Kohorte 2) HIV-1-infizierte Erwachsene mit einer leichten oder moderaten Einschränkung der Nierenfunktion eingeschlossen wurden.

Da der pU beide Studien nur ergänzend darstellt und selbst nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht, werden die vorgelegten Daten und Ergebnisse dieser beiden Studien nicht weiter kommentiert.

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 nachfolgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise, die der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF herangezogen hat (Fragestellung 1 und Fragestellung 3). Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Fragestellungen 2 und 4 hat der pU keine Studien herangezogen und die Aussagekraft entsprechend nicht kommentiert.

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene): indirekter Vergleich

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens in Modul 4 A des Dossiers einen adjustierten indirekten Vergleich basierend auf 5 RCT heran (3 Studien mit EVG/COBI/FTC/TAF und 2 Studien mit EFV/FTC/TDF jeweils gegenüber dem Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF).

Der pU stuft die Studienqualität der einzelnen zugrunde liegenden Studien als hoch ein und bewertet deren Evidenzstufe mit Ib. Die Studien umfassen laut pU große Patientenzahlen und weisen hohe Homogenität hinsichtlich der relevanten Aspekte (z. B. Design, Population, Endpunktoperationalisierung) auf. Alle in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte seien valide, patientenrelevant und hätten ein niedriges Verzerrungspotenzial. Darüber hinaus fließen in die Auswertung Ergebnisse basierend auf 2 Auswertungszeitpunkten (48 und 96 Wochen) sowohl für die Gesamtpopulation als auch Subgruppen ein. Insgesamt können aus Sicht des pU auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs Belege abgeleitet werden. Sollte ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu lediglich einem Zeitpunkt vorliegen, werde die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt herabgestuft.

Der Aussage des pU, dass die eingeschlossenen Studien die Evidenzstufe 1 besitzen, wird zugestimmt. Auch das Verzerrungspotenzial für die Studien wird als niedrig gesehen. Die Ähnlichkeit der Studien wird als ausreichend angesehen, damit sie in einem adjustierten indirekten Vergleich verglichen werden können. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 2.8.2.5.2)

Abweichend von der Einschätzung des pU können aus den vom pU vorgelegten Daten maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bzw. höheren / geringeren Schaden abgeleitet werden, da die qualitative Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs als gering eingeschätzt wird. Eine Hochstufung der qualitativen Ergebnissicherheit ist nicht möglich, da aufgrund der Datenlage (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher ohne direkt vergleichende Studien) eine Konsistenzprüfung nicht möglich ist (siehe Abschnitt 2.8.2.2).

Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene): direkter Vergleich

Der pU ordnet die für die Bewertung der Fragestellung 3 eingeschlossene Studie der Evidenzstufe Ib zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Er hält die Studie grundsätzlich für geeignet, um daraus Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten zu können. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl (die in der vorliegenden Bewertung abweichend vom pU lediglich ergänzend zu dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse eingeschlossen werden) geht der pU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus. Für die übrigen für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als hoch. Aus den Endpunkten mit hohem Verzerrungspotenzial leitet der pU Anhaltspunkte ab.

Es wird dem pU gefolgt, dass aus den Endpunkten mit hohem Verzerrungspotenzial lediglich Anhaltspunkte z. B. auf einen Zusatznutzen ableitbar sind. Der Einschätzung des Verzerrungspotenzials des pU für einige Endpunkte wird jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2).

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

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

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene): indirekter Vergleich

Der pU leitet für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs insgesamt einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er begründet seine Einschätzung mit den aus seiner Sicht deutlichen Vorteilen von EVG/COBI/FTC/TAF hinsichtlich des virologischen Ansprechens und der Veränderung der CD4-Zellzahl und dem geringeren Schaden hinsichtlich der Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Knochenfrakturen. Bei dem Endpunkt SUE leitet der pU aus einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF aufgrund des aus seiner Sicht fehlenden Zusammenhangs zwischen Intervention und UE keinen höheren Schaden ab. In seiner Bewertung berücksichtigt er 2 Auswertungszeitpunkte (48 und 96 Wochen).

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU maßgeblich hinsichtlich der Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs (siehe Abschnitte 2.8.2.2 und 2.8.2.8.1) und der Wahl des relevanten Auswertungszeitpunktes (siehe

Abschnitt 2.8.2.5.3). Darüber hinaus ergeben sich Abweichungen hinsichtlich der Patientenrelevanz der Endpunkte. Insbesondere wird der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) als direkt patientenrelevanter Endpunkt herangezogen, wohingegen die Ergebnisse zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl nur ergänzend dargestellt werden (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Eine detaillierte Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF ist in den Abschnitten 2.3.2.2, 2.3.2.3 und 2.3.3 dargestellt).

Fragestellung 2 (therapienaive Jugendliche):

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin) legt der pU keine Studie vor und leitet keinen Zusatznutzen ab.

Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene): direkter Vergleich

Der pU leitet für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten anhand der Studie 292-0109 insgesamt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Die Einschätzung des pU beruht auf einem Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF hinsichtlich des virologischen Ansprechens und einem geringeren Schaden bei den Endpunkten schwere UE (Grad 3-4) und Abbruch wegen UE. Demgegenüber sieht der pU Nachteile von EVG/COBI/FTC/TAF hinsichtlich der Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wobei er letzteren aufgrund von Art und Schwergrad der jeweiligen Ereignisse und marginaler Unterschiede bei einzelnen, teils gegenläufigen Symptomen als von geringer klinischen Relevanz einschätzt.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des pU. Zum einen wird der Patientenrelevanz einiger Endpunkte nicht gefolgt, insbesondere wird der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) als direkt patientenrelevanter Endpunkt herangezogen, wohingegen die Ergebnisse zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl nur ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Zum anderen werden auf Basis der Studie 292-0109 lediglich Aussagen für die Population der Patienten ohne Umstellungsindikation abgeleitet (siehe Abschnitte 2.5.1 und 2.8.2.3.2). Für die Patienten mit Umstellungsindikation legt der pU keine Evidenz vor.

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

Fragestellung 4 (vorbehandelte Jugendliche)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle antiretrovirale Therapie) legt der pU keine Studie vor und leitet keinen Zusatznutzen ab.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU führt für therapienaive Erwachsene (Fragestellung 1) einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von 3 RCT mit EVG/COBI/FTC/TAF und 2 RCT mit EFV/FTC/TDF über einen gemeinsamen Brückenkompator (EVG/COBI/FTC/TDF) durch. Der pU begründet die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs damit, dass zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung für therapienaive Erwachsene keine direkt vergleichenden Studien von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Die Begründung des pU ist nachvollziehbar.

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

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

Der pU begründet die Vorlage der Studien GS-US-292-0106 und GS-US-292-0112 im Kapitel weitere Unterlagen damit, dass es sich dabei um unkontrollierte Studien handelt. Da der pU selbst die Studien nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.2.7), werden die dort aufgeführten Unterlagen auch nicht weiter bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.

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

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

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Virologisches Ansprechen

Zum Nachweis der Validität des virologischen Ansprechens beruft sich der pU auf die Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung zu Rilpivirin [49], in der der Surrogatendpunkt Viruslast (operationalisiert als virologisches Ansprechen) als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“

eingestuft wurde. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Surrogatparameter „virologischen Ansprechen“ ergänzend dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) vorliegen.

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

Immunologische Wirksamkeit

Der pU sieht die CD4-Zellzahl als Surrogat für den immunologischen Status an und beruft sich dabei auf verschiedene Quellen [27,31,50,51]. Wie in der Nutzenbewertung der Elvitegravir-Fixkombination dargelegt [52], wird die CD4-Zellzahl – basierend auf der Arbeit von Hughes 2005 [53] – als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Surrogatparameter „CD4-Zellzahl“ ergänzend dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) vorliegen.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekt an, dass die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF laut Fachinformation zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mindestens 35 kg wiegen, und mit dem HIV-1 infiziert sind [3], zugelassen ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU unterscheidet die GKV-Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren. Er begründet dies mit der geringen Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten [3].

Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom RKI [54,55] und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie aller Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART) [56] sowie konstanten Neuinfektionen geht der pU von mindestens 5300 Patienten aus, die 2016 mit einer ART beginnen. Als Obergrenze bildet er die Summe aus den geschätzten 3200 Patienten, die sich in 2016 neuinfiziert haben dürften und dem Pool der 12 000 diagnostizierten, aber noch nicht mit ART behandelten Patienten.

Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien geht der pU davon aus, dass 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) aufweisen [57,58] und damit für eine Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF nicht infrage kommen.

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden. Der pU nimmt einen Anteilswert von 0,45 % an [59], die ebenfalls für eine Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF nicht in Betracht zu ziehen sind.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 86,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert ist. Damit kommen laut pU 4295 bis 12 317 therapienaive GKV-Patienten für die Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF infrage.

Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Der pU schätzt auf der Basis der Angaben des RKI [54,55], dass 2016 67 850 Patienten mit ART behandelt werden. Zur Ermittlung einer Untergrenze geht er von einer jährlichen Umstellungsrate von 23 % und somit von 15 606 Patienten aus. Von diesen Patienten weisen laut pU 4,9 % eine Resistenz gegenüber Raltegravir, 3,4 % gegen Elvitegravir, 2,6 % gegen Dolutegravir sowie 12,9 % gegen NRTI auf.

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden. Der pU nimmt einen Anteilswert von 0,45 % an [59], die aufgrund dieser schwerwiegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls von einer möglichen Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF auszuschließen sind.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist. Damit kommen laut pU 11 552 bis 44 520 vorbehandelten GKV-Patienten pro Jahr für die Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF infrage.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zahl der therapienaiven Patienten des pU ist nachvollziehbar. Jedoch ist nur die angegebene Obergrenze in der Größenordnung plausibel, da nur dies der Anzahl der Patienten entspricht für die das Medikament zugelassen ist. Weiterhin ist es möglich, dass auch bisher nicht diagnostizierte Patienten (13 200) [60], die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer ART-Initialtherapie beginnen. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl an Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Die Herleitung der Zahl der vorbehandelten Patienten des pU ist hinsichtlich der Untergrenze nicht nachvollziehbar. Zudem ist die Annahme, dass 23 % der Patienten ihre Therapie wechseln, nicht plausibel, da diese Einschränkung der Zielpopulation nicht aus der Fachinformation hervorgeht.

Somit ist nur die Obergrenze in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Der pU reklamiert einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die gesamte GKV-Zielpopulation. In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut jedoch bei vorbehandelten Erwachsenen ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit und ohne

Umstellungsindikation. Bei Patienten ohne Umstellungsindikation ergibt sich eine zusätzliche Effektmodifikation durch das Geschlecht. Angaben für die Subgruppen sind aus dem Dossier nicht abzuleiten.

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

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

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

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

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

Auf der Grundlage einer Literatur- und Leitlinienrecherche sowie von GKV-Verordnungsdaten geht der pU davon aus, dass die Mehrheit der Patienten 2 NRTI als Sockeltherapie und eine 3. Partner erhalten. Der pU wählt TDF/FTC als bevorzugte Sockeltherapie, weil „TDF/FTC bei > 50 % aller erwachsenen Patienten bei der Umstellung Verwendung findet“. Er stellt die Kosten für 6 Regime dar (EFV/TDF/FTC, Darunavir (DRV) + RTV + TDF/FTC, Dolutegravir (DTG) + TDF/FTC, Raltegravir (RAL) + TDF/FTC, Maraviroc (MRC) + TDF/FTC, Raltegravir (RAL) + ABC/3TC), die nach seiner Aussage eine repräsentative Auswahl darstellen. Eine genaue Erläuterung zur Erhebung dieser Versorgungsanteile fehlt.

Das Institut folgt der Operationalisierung der individualisierten ART des pU aufgrund der fehlenden Informationen zur Erhebung der Versorgungsanteile nicht. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe vorbehandelte Patienten wird die Spannweite der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen (siehe G-BA Beschluss zu A13-25). Es werden beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Nevirapin (NVP), Didanosin (DDI), FTC und MRC + FTC/TDF als Spannweite aufgezeigt

3.2.1 Behandlungsdauer

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

Die Behandlungsdauer für die Einzelsubstanzen NVP, DDI und FTC, die vom Institut zusätzlich betrachtet werden, ist kontinuierlich und beträgt 365 Tage.

3.2.2 Verbrauch

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

NVP, DDI und FTC wird 1-mal täglich eingenommen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von EVG/COBI/FTC/TAF geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2016 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von TDF/FTC, EFV/TDF/FTC, ABC/3TC, RAL, DLG, DRV und MRC sind plausibel und geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2015 wieder.

Der Apothekenverkaufspreis betrug am 15.10.2015 281,54 € für eine Packung NVP (120 Tabletten) mit Rabatten von 1,77 € und 12,84 €. Der Apothekenverkaufspreis betrug am 15.10.2015 436,74 € für eine Packung DDI (60 Tabletten) mit Rabatten von 1,77 € und 23,57 €. Der Apothekenverkaufspreis betrug am 15.10.2015 302,41 € für eine Packung FTC (30 Tabletten) mit Rabatten von 1,77 € und 22,38 €.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

Die Jahrestherapiekosten betragen 7512,00 € für Nevirapin, Didanosin, Emtricitabin und 21 756,35 € für Maraviroc, TDF/FTC.

3.2.6 Versorgungsanteile

Für das erste Jahr nach der Markteinführung geht der pU von einem Versorgungsanteil von 13,5 % bei den nicht-vorbehandelten Patienten der GKV-Zielpopulation aus (im zweiten Jahr von 16,6 % und im dritten Jahr von 19,8 %). Für vorbehandelte Patienten macht der pU keine Angaben zu den Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

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

Der pU stellt aus seiner Sicht sechs „repräsentative“ Regime dar. Die Angaben des pU zu den Kosten sind plausibel. Die inhaltliche Operationalisierung der individualisierten ART in Form von 2 NRTI plus eines dritten Partners ist plausibel. Aufgrund der fraglichen Repräsentativität werden analog zum Beschluss zu A13-25 seitens des IQWiG beispielhaft die Kosten für die Kombinationen NVP, DDI, FTC (7512,00 €) oder MRC plus FTC/TDF (21 756,35 €) als Spannweite aufgezeigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 34 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 34: EVG/COBI/FTC/TAF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen	
2	Therapienaive Jugendliche ^b	Efavirenz in Kombination mit Abacavir und 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.	Männer	Zusatznutzen nicht belegt
	Frauen		Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
	Vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)		Zusatznutzen nicht belegt	
4	Vorbehandelte Jugendliche ^b		Zusatznutzen nicht belegt	

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofovirafenamid

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

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

Tabelle 35: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
EVG/COBI/FTC/TAF	HIV bei therapienaiven erwachsenen Patienten und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 35 kg wiegen	4295–12 317	Die Ermittlung der Zielpopulation pU ist nachvollziehbar. Die angegebenen Obergrenzen sind in der Größenordnung plausibel. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation unterscheidet der pU nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren, da der Anteil der Jugendlichen unter den HIV-Infizierten sehr gering sei. Diese Vorgehensweise ist plausibel.
	HIV bei vorbehandelten erwachsenen Patienten und Jugendlichen ^b im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 35 kg wiegen. Davon:	1152–44 520	
	ohne Umstellungsindikation	k. A. ^c	
	mit Umstellungsindikation	k. A. ^c	

a: Angaben des pU

b: Die Differenzierung bezüglich der Umstellindikation bezieht sich ausschließlich auf die vorbehandelten erwachsenen Patienten. Für Jugendliche erfolgt diese Differenzierung nicht.

c: Eine weitere Differenzierung für Männer und Frauen kann demnach nicht erfolgen.

COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofovirafenamid

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
EVG/COBI/FTC/TAF	Therapienaive / vorbehandelte Patienten	13 160,43	Die Angaben des pU sind plausibel
Efavirenz + 2 NRTI (Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin)	Therapienaive Erwachsene	11 799,88	Die Angaben des pU sind plausibel
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Therapienaive Jugendliche	11 039,63	Die Angaben des pU sind plausibel
individuelle ART	Vorbehandelte Patienten	Erstes Jahr: 11 116,23–21 756,35 Ab dem zweiten Jahr: 11 039,63–21 155,64	Der pU stellt 6 „repräsentative“ Regime dar. Die Angaben des pU zu den Kosten sind plausibel. Die inhaltliche Operationalisierung der individuellen ART in Form von 2 NRTI plus eines dritten Partners ist plausibel. Aufgrund der fraglichen Repräsentativität werden analog zum Beschluss zu A13-25 beispielhaft die Kosten für die Kombinationen Nevirapin, Didanosin, Emtricitabin (7512,00 €) oder Maraviroc plus Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (21 756,35 €) als Spannweite aufgezeigt.
a: Angaben des pU ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofovirafenamid			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

EVG/COBI/FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da dies zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen EVG/COBI/FTC/TAF führen kann: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Cisaprid, Johanniskraut, Lovastatin, Simvastatin, Pimozid, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, Midazolam (oral) und Triazolam.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- *Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion*
- *Lebererkrankung*
- *Blutfette und Blutzucker*
- *Mitochondriale Dysfunktion*
- *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*
- *Opportunistische Infektionen*
- *Osteonekrose*
- *Nephrotoxizität*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit Nierenfunktionsstörung und mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 30 mL/min

ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance <30mL/min sollte keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF eingeleitet werden, da zur Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen. EVG/COBI/FTC/TAF sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance während der Behandlung auf unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden.

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

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

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

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. Während der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF sollte deshalb eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. EVG/COBI/FTC/TAF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Gilead. Genvoya 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [online]. 13.05.2014. URL: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion.pdf.
5. Margot NA, Johnson A, Miller MD, Callebaut C. Characterization of HIV-1 resistance to tenofovir alafenamide in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(10): 5917-5924.
6. Bristol-Myers Squibb, Gilead. Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
7. Bristol-Myers Squibb. Sustiva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
8. Gilead. Emtriva 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 26.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
9. Gilead. Viread 245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 26.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
10. Robert Koch-Institut. HIV-Diagnosen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland [online]. 06.07.2015 (Epidemiologisches Bulletin; Band 27/2015). URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/27_15.pdf?__blob=publicationFile.
11. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
12. Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff: 29.02.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>.

13. Food and Drug Administration. Viread: statistical review and evaluation; clinical studies [online]. 18.07.2011 [Zugriff: 15.03.2016].
URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM292365.pdf>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015.
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
15. AbbVie. Norvir 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2015 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Bristol-Myers Squibb. Reyataz 150 mg/- 200 mg/- 300 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
17. Gilead. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
18. Gilead. Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
19. Gilead. Tybost 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
20. 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.
21. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.
22. Gilead Sciences. Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (Genvoya): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind; die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/211/>].
23. Hoffmann C, Rockstroh JK (Ed). HIV 2014/15. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2014.
URL: <https://hivbuch.files.wordpress.com/2011/12/hiv2014-15.pdf>.
24. 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.
25. European Aids Clinical Society. Guidelines: version 8.0 [online]. 10.2015.
URL: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf.

26. Rosenblum M, Deeks SG, Van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. PLoS One 2009; 4(9): e7196.
27. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of hiv infection: draft [online]. 19.09.2013.
URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf.
28. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 08.03.2016].
URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf.
29. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
30. Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of Stribild versus ritonavir-boosted atazanavir plus Truvada in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2015 [Zugriff: 29.02.2016]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01106586>.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung: zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 2003 zur Bewertung der HIV-Resistenztestung gemäß §135 Abs.1 SGB V [online]. 06.05.2004. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-233/2004-05-06-Abschluss-HIV.pdf>.
32. Gilead Sciences. Study of the safety and efficacy of Stribild versus Atripla in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naïve adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2014 [Zugriff: 21.10.2015].
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00869557>.
33. Gilead Sciences. Safety and efficacy of COBI-boosted atazanavir versus ritonavir-boosted atazanavir each administered with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.05.2015 [Zugriff: 02.03.2016].
URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01108510>.
34. Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of a single tablet regimen of emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate compared with a single tablet regimen of efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.02.2015 [Zugriff: 02.03.2016]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01309243>.

35. Gilead Sciences. Safety and efficacy of cobicistat-boosted atazanavir compared to ritonavir-boosted atazanavir in combination with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.01.2016 [Zugriff: 29.02.2016].
URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00892437>.
36. Gilead Sciences. Study to evaluate the safety and efficacy of Stribild versus Atripla in human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1) infected, antiretroviral treatment-naïve adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.2015 [Zugriff: 21.10.2015].
URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095796>.
37. Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection: Developing antiretroviral drugs for treatment. Draft guidance [online]. [Zugriff: 08.03.2016].
URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>.
38. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years: United States, 2008. MMWR Recomm Rep 2008; 57(RR-10): 1-12.
39. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelmann RL. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992; 41(RR-17): 1-19.
40. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2010; 10(4): 251-261.
41. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS 2004; 18(12): 1615-1627.
42. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. AIDS 2012; 26(6): 721-730.
43. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis 2012; 54(3): 424-433.
44. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med 2001; 33(5): 337-343.
45. Ware JE. User's manual for the SF-36v2 health survey. Lincoln: QualityMetric; 2007.

46. Cohen MM, MacWilliam L. Population health; health status indicators; volume I: key findings [online]. 01.1994. URL: <http://mchp-appserv.cpe.umanitoba.ca/reference/Population%20Health%20Volume%201%20Key%20Findings%20Jan%201994.pdf>.
47. Gilead Sciences. Pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) single tablet regimen (STR) in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adolescents and virologically suppressed children: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.12.2015 [Zugriff: 03.03.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854775>.
48. Gilead Sciences. Open-label safety study of E/C/F/TAF (Genvoya) in HIV-1 positive patients with mild to moderate renal impairment: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.01.2016 [Zugriff: 25.02.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01818596>.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
50. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis 1998; 177(1): 40-47.
51. Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. Antivir Ther 1998; 3(3): 139-145.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-25 [online]. 12.09.2013 [Zugriff: 18.09.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
53. Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
54. Robert K-I. Epidemiologisches Bulletin. 26. November 2012 / Nr. 47. 2012.
55. Robert K-I. Epidemiologisches Bulletin. 11. November 2013 / Nr. 45. 2013.
56. Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.

57. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology* 2012; 55(2): 154-159.
58. Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One* 2014; 9(5): e95956.
59. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons in D:A:D [Poster]. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06..03.2013; Atlanta, USA.
60. RKI. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten der Schätzung. 2014.

Anhang A – Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene): Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen

Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen zu Woche 48

Tabelle 37: Ergebnisse (Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen) – RCT, indirekter Vergleich: terapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (48 Wochen)

Endpunktkategorie	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied
Endpunkt					
Vergleich Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidity					
Ergänzend: Surrogatendpunkt Virologisches Ansprechen Snapshot (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)					
Snapshot ^a					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0102	112	99 (88,4)	58	51 (87,9)	1,01 [0,89; 1,13]; 0,930
292-0104	435	405 (93,1)	432	399 (92,4)	1,01 [0,97; 1,05]; 0,674
292-0111	431	395 (91,6)	435	385 (88,5)	1,04 [0,99; 1,08]; 0,123
Gesamt					1,02 [0,99; 1,05]; 0,194
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	296 (84,1)	348	305 (87,6)	0,96 [0,90; 1,02]; 0,178
236-0104	23	19 (82,6)	48	44 (91,7)	0,90 [0,73; 1,11]; 0,322
Gesamt					0,95 [0,90; 1,01]; 0,116
Adjusted indirect comparison ^b :					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,07 [1,00; 1,14]; 0,048
Sensitivity analysis: Missing = Failure					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0102	112	101 (90,2)	58	52 (89,7)	1,01 [0,90; 1,12] ^d
292-0104	435	407 (93,6)	432	407 (94,2)	0,99 [0,96; 1,03] ^d
292-0111	431	399 (92,6)	435	396 (91,0)	1,02 [0,98; 1,06] ^d
Gesamt					1,00 [0,98; 1,03]; 0,802 ^d
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	352	301 (84,7)	348	309 (84,5)	0,96 [0,91; 1,02] ^d
236-0104	23	20 (87,0)	48	43 (89,6)	0,97 [0,81; 1,17] ^d
Gesamt					0,96 [0,91; 1,02]; 0,183 ^d
Adjusted indirect comparison ^c :					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,04 [0,98; 1,11]; 0,189

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Ergebnisse (Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (48 Wochen) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF		Gruppenunterschied
Vergleich Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Sensitivitätsanalyse: Missing = Excluded					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
292-0102	107	101 (94,4)	56	52 (92,9)	1,02 [0,93; 1,11] ^d
292-0104	416	407 (97,8)	413	407 (98,5)	0,99 [0,97; 1,01] ^d
292-0111	411	399 (97,1)	414	396 (95,7)	1,01 [0,99; 1,04] ^d
Gesamt					1,00 [0,98; 1,02; 0,887] ^d
EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF					
236-0102	316	301 (95,3)	325	309 (95,1)	1,00 [0,97; 1,04] ^d
236-0104	21	20 (95,2)	45	43 (95,6)	1,00 [0,89; 1,12] ^d
Gesamt					1,00 [0,97; 1,04; 0,934] ^d
Adjustierter indirekter Vergleich^e:					
EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF					1,00 [0,96; 1,04]; 0,992
a: berechnet mit FDA Snapshot Algorithmus, primäre Analyse des pU b: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11] c: die Extraktion der Ergebnisse zu Woche 48 erfolgte auf Basis des 96 Wochen Studienberichts d: eigene Berechnung aus Meta-Analyse e: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [11], eigene Berechnung bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; EVG: Elvitegravir; HIV-1: Humanes Immundefizienz Virus (Typ 1); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid); RR: Relatives Risiko; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Ergänzende Darstellung von Forest-Plots zum Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen zu Woche 48

EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF
virologisches Ansprechen (Missing=Failure) zu Woche 48
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

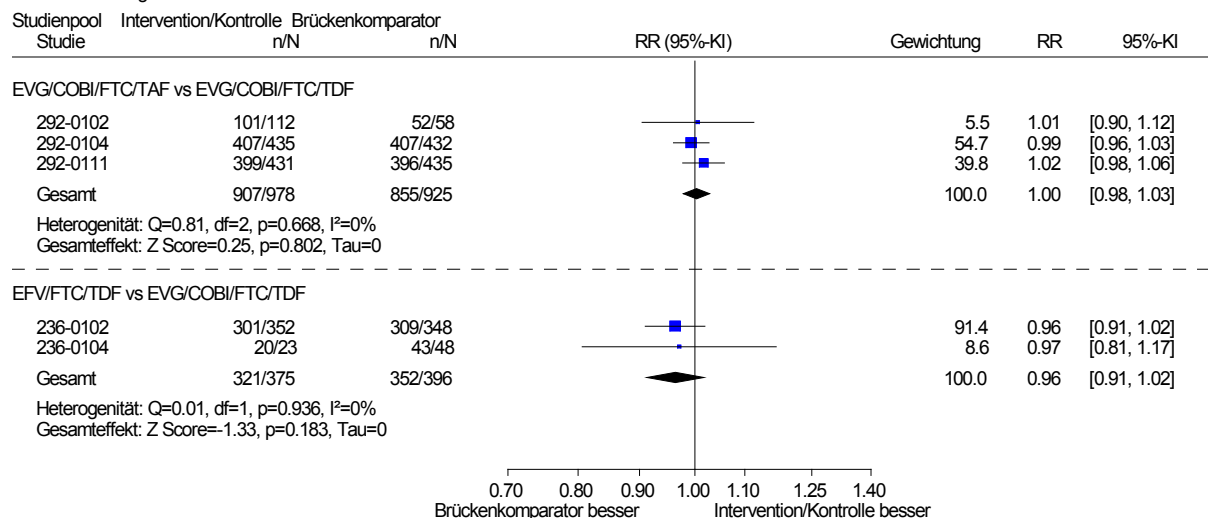


Abbildung 3: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (Missing = Failure) zu Woche 48

EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF
virologisches Ansprechen (Missing=Excluded) zu Woche 48
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

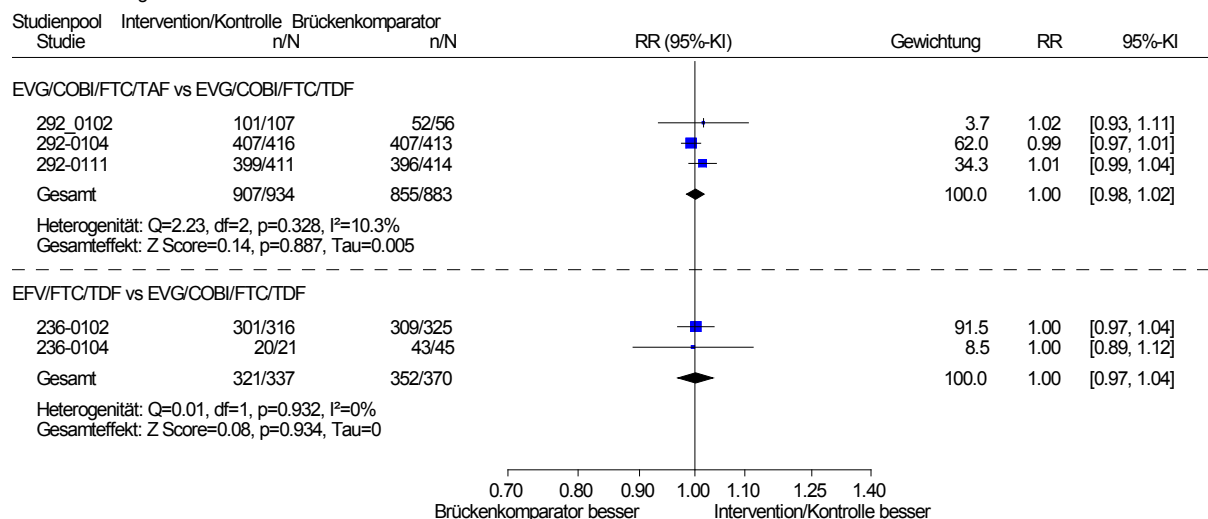


Abbildung 4: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (Missing = Excluded) zu Woche 48

Anhang B – Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene): Ergänzende Darstellung von Forest-Plots zu Woche 96

EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) zu Woche 96
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

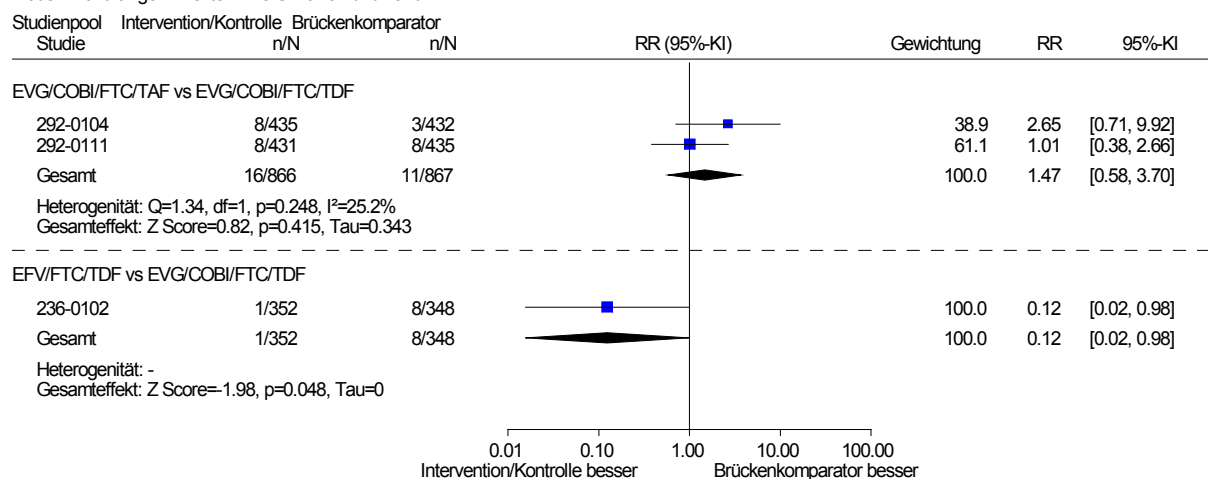


Abbildung 5: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) zu Woche 96

EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF
virologisches Ansprechen (Missing=Excluded) zu Woche 96
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

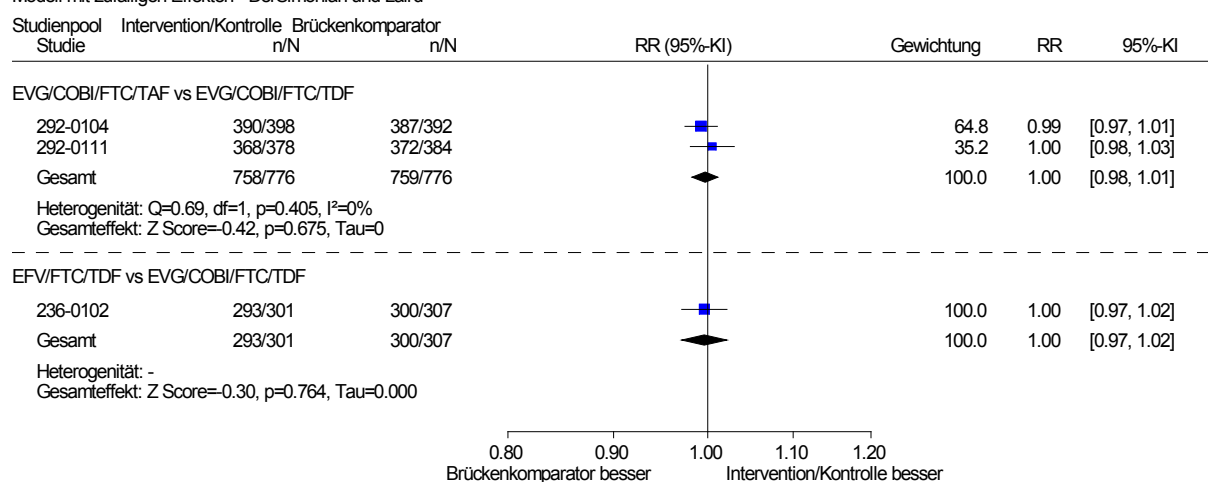


Abbildung 6: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt virologisches Ansprechen (Missing = Excluded) zu Woche 96

EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF
virologisches Ansprechen (Missing=Failure) zu Woche 96
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

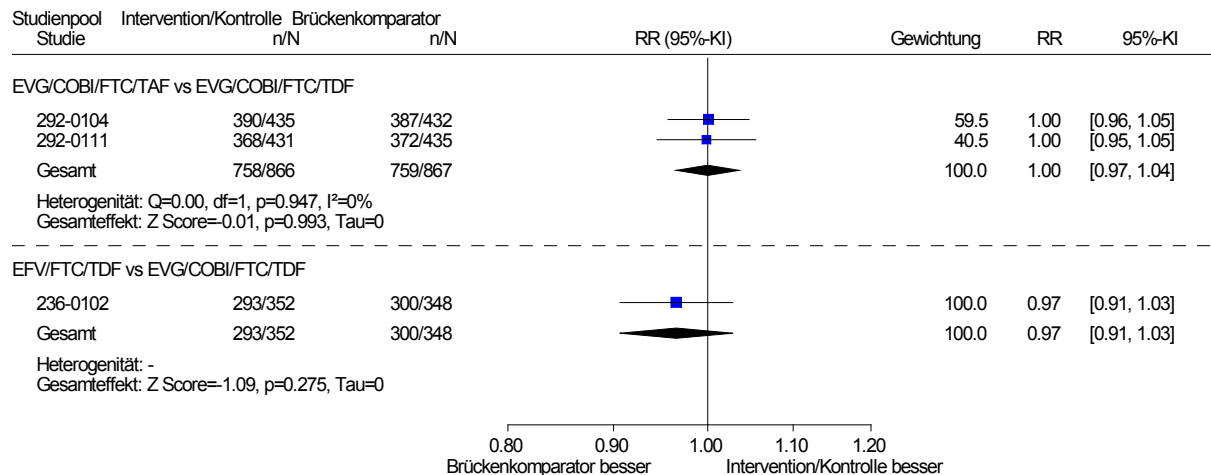


Abbildung 7: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt virologisches Ansprechen (Missing = Failure) zu Woche 96

EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF
Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

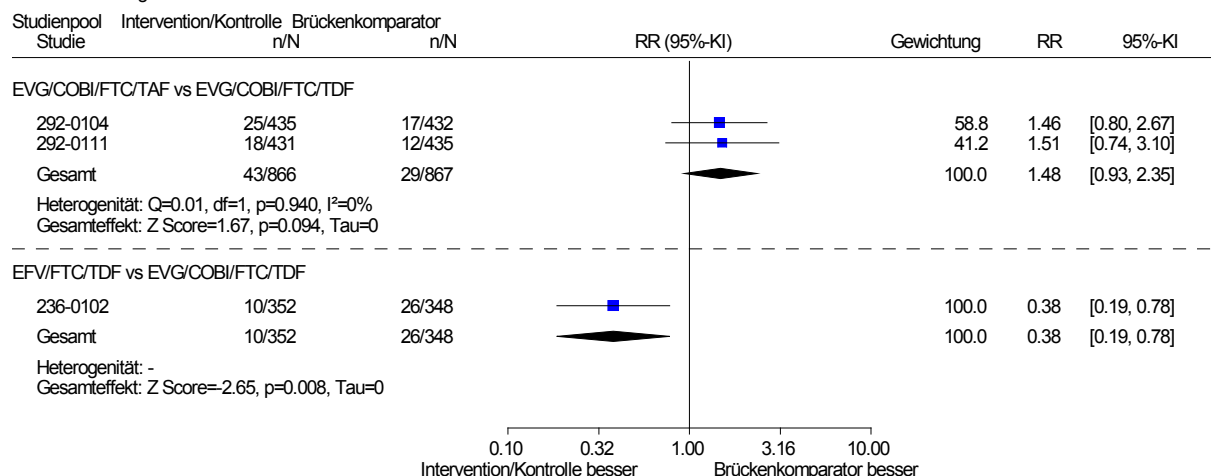


Abbildung 8: Datenlage für den adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) zu Woche 96

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1, EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF)

C.1 – Studie 292-0104

Tabelle 38: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 435	EVG/COBI/FTC/TDF N = 432
292-0104		
Gesamtrate UE	410 (94,3)	410 (94,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	31 (7,1)	23 (5,3)
Augenerkrankungen	31 (7,1)	39 (9,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	225 (51,7)	235 (54,4)
Abdominalschmerz	26 (6,0)	17 (3,9)
Diarrhoe	91 (20,9)	94 (21,8)
Flatulenz	13 (3,0)	24 (5,6)
Übelkeit	65 (14,9)	80 (18,5)
Erbrechen	29 (6,7)	25 (5,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	103 (23,7)	99 (22,9)
Ermüdung	44 (10,1)	42 (9,7)
Fieber	25 (5,7)	26 (6,0)
Erkrankungen des Immunsystems	23 (5,3)	15 (3,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	302 (69,4)	292 (67,6)
Bronchitis	33 (7,6)	23 (5,3)
Gastroenteritis	23 (5,3)	17 (3,9)
Grippe	22 (5,1)	24 (5,6)
Nasopharyngitis	48 (11,0)	40 (9,3)
Sinusitis	29 (6,7)	22 (5,1)
Syphilis	36 (8,3)	37 (8,6)
Infektion der oberen Atemwege	75 (17,2)	78 (18,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	90 (20,7)	92 (21,3)
Untersuchungen	47 (10,8)	58 (13,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	61 (14,0)	60 (13,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 435	EVG/COBI/FTC/TDF N = 432
292-0104		
Gesamtrate UE	410 (94,3)	410 (94,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	154 (35,4)	155 (35,9)
Arthralgie	40 (9,2)	31 (7,2)
Rückenschmerzen	38 (8,7)	41 (9,5)
Osteopenie	30 (6,9)	42 (9,7)
Schmerz in einer Extremität	24 (5,5)	20 (4,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	39 (9,0)	44 (10,2)
Anogenitalwarze	23 (5,3)	22 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	111 (25,5)	108 (25,0)
Schwindelgefühl	23 (5,3)	22 (5,1)
Kopfschmerz	56 (12,9)	58 (13,4)
Psychiatrische Erkrankungen	103 (23,7)	116 (26,9)
Angst	26 (6,0)	20 (4,6)
Depression	25 (5,7)	26 (6,0)
Schlaflosigkeit	35 (8,0)	31 (7,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	30 (6,9)	36 (8,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55 (12,6)	38 (8,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	117 (26,9)	111 (25,7)
Husten	52 (12,0)	47 (10,9)
Schmerzen im Oropharynx	29 (6,7)	22 (5,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	130 (29,9)	117 (27,1)
Ausschlag	33 (7,6)	19 (4,4)
Gefäßerkrankungen	34 (7,8)	28 (6,5)
a: MedDRA Version: 18.0 bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 39: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 435	EVG/COBI/FTC/TDF N = 432
292-0104		
Gesamtrate SUE	54 (12,4)	47 (10,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (1,1)	6 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (5,7)	17 (3,9)
Appendizitis	8 (1,8)	2 (0,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (1,6)	5 (1,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (1,4)	8 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (1,4)	4 (0,9)
a: MedDRA Version: 18.0 bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus		

Tabelle 40: Häufige schwere UE Grad 3 und 4^a (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 435	EVG/COBI/FTC/TDF N = 432
292-0104		
Gesamtrate schwere UE	55 (12,6)	41 (9,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (3,2)	3 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (4,8)	6 (1,4)
Appendizitis	5 (1,1)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (1,6)	6 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (1,1)	3 (0,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,7)	6 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,1)	2 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (2,1)	7 (1,6)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“		
b: MedDRA Version: 18.0		
bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

C.2 – Studie 292-0111

Tabelle 41: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 431	EVG/COBI/FTC/TDF N = 435
292-0111		
Gesamtrate UE	397 (92,1)	413 (94,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	40 (9,3)	46 (10,6)
Lymphadenopathie	26 (6,0)	24 (5,5)
Augenerkrankungen	45 (10,4)	44 (10,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	238 (55,2)	238 (54,7)
Abdominalschmerz	19 (4,4)	27 (6,2)
Obstipation	15 (3,5)	27 (6,2)
Diarrhoe	78 (18,1)	103 (23,7)
Haemorrhoiden	21 (4,9)	22 (5,1)
Uebelkeit	73 (16,9)	81 (18,6)
Erbrechen	42 (9,7)	43 (9,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	119 (27,6)	107 (24,6)
Ermuedung	48 (11,1)	42 (9,7)
Fieber	32 (7,4)	27 (6,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	308 (71,5)	308 (70,8)
Bronchitis	27 (6,3)	22 (5,1)
Nasopharyngitis	57 (13,2)	64 (14,7)
Sinusitis	18 (4,2)	23 (5,3)
Syphilis	32 (7,4)	27 (6,2)
Infektion der oberen Atemwege	68 (15,8)	71 (16,3)
Harnwegsinfektion	14 (3,2)	26 (6,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	94 (21,8)	98 (22,5)
Untersuchungen	49 (11,4)	61 (14,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	69 (16,0)	61 (14,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 431	EVG/COBI/FTC/TDF N = 435
292-0111		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	171 (39,7)	150 (34,5)
Arthralgie	44 (10,2)	34 (7,8)
Rückenschmerzen	48 (11,1)	42 (9,7)
Osteopenie	29 (6,7)	28 (6,4)
Schmerz in einer Extremität	24 (5,6)	18 (4,1)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	38 (8,8)	40 (9,2)
Anogenitalwarze	22 (5,1)	20 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	140 (32,5)	136 (31,3)
Schwindelgefühl	26 (6,0)	23 (5,3)
Kopfschmerz	89 (20,6)	69 (15,9)
Psychiatrische Erkrankungen	117 (27,1)	121 (27,8)
Angst	29 (6,7)	32 (7,4)
Depression	27 (6,3)	20 (4,6)
Schlaflosigkeit	38 (8,8)	31 (7,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	35 (8,1)	58 (13,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	50 (11,6)	63 (14,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	104 (24,1)	116 (26,7)
Husten	46 (10,7)	40 (9,2)
Schmerzen im Oropharynx	22 (5,1)	34 (7,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	132 (30,6)	141 (32,4)
Ausschlag	40 (9,3)	36 (8,3)
Gefaesserkrankungen	24 (5,6)	16 (3,7)
a: MedDRA Version: 18.0 bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 42: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 431	EVG/COBI/FTC/TDF N = 435
292-0111		
Gesamtrate SUE	43 (10,0)	40 (9,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,7)	5 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (4,2)	12 (2,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (0,9)	8 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,2)	6 (1,4)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (1,9)	8 (1,8)
a: MedDRA Version: 18.0 bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus		

Tabelle 43: Häufige schwere UE Grad 3 bis 4^a (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 431	EVG/COBI/FTC/TDF N = 435
292-0111		
Gesamtrate schwere UE	51 (11,8)	60 (13,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (0,9)	9 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (4,2)	14 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,2)	10 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (0,9)	5 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (2,1)	9 (2,1)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (1,4)	10 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,5)	5 (1,1)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“		
b: MedDRA Version: 18.0		
bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

C.3 – Studie 236-0102

Tabelle 44: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EFV/FTC/TDF N = 352	EVG/COBI/FTC/TAF N = 348
236-0102		
Gesamtrate UE	342 (97,2)	337 (96,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (8,0)	28 (8,0)
Erkrankungen des lymphatischen Systems ANE	18 (5,1)	20 (5,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	18 (5,1)	11 (3,2)
Augenerkrankungen	30 (8,5)	28 (8,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	188 (53,4)	211 (60,6)
Abdominalschmerz	14 (4,0)	22 (6,3)
Obstipation	11 (3,1)	18 (5,2)
Diarrhoe	83 (23,6)	87 (25,0)
Hämorrhoiden	12 (3,4)	18 (5,2)
Übelkeit	53 (15,1)	76 (21,8)
Fieber	19 (5,4)	16 (4,6)
Erbrechen	21 (6,0)	25 (7,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	109 (31,0)	85 (24,4)
Ermüdung	52 (14,8)	45 (12,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	235 (66,8)	242 (69,5)
Bronchitis	25 (7,1)	28 (8,0)
Nasopharyngitis	28 (8,0)	34 (9,8)
Pharyngitis	18 (5,1)	12 (3,4)
Sinusitis	37 (10,5)	30 (8,6)
Syphilis	23 (6,5)	21 (6,0)
Infektion der oberen Atemwege	60 (17,0)	74 (21,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	60 (17,0)	66 (19,0)
Untersuchungen	42 (11,9)	42 (12,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (15,1)	49 (14,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EFV/FTC/TDF N = 352	EVG/COBI/FTC/TAF N = 348
236-0102		
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	80 (22,7)	101 (29,0)
Arthralgie	13 (3,7)	22 (6,3)
Rückenschmerzen	19 (5,4)	26 (7,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	34 (9,7)	53 (15,2)
Anogenitalwarze	9 (2,6)	20 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems	159 (45,2)	112 (32,2)
Schwindelgefühl	91 (25,9)	25 (7,2)
Kopfschmerz	40 (11,4)	56 (16,1)
Somnolenz	28 (8,0)	8 (2,3)
Psychiatrische Erkrankungen	179 (50,9)	138 (39,7)
abnorme Träume	97 (27,6)	53 (15,2)
Angst	25 (7,1)	21 (6,0)
Depression	49 (13,9)	42 (12,1)
Schlaflosigkeit	57 (16,2)	38 (10,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	34 (9,7)	42 (12,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	54 (15,3)	49 (14,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	99 (28,1)	89 (25,6)
Husten	21 (6,0)	28 (8,0)
Schmerzen im Oropharynx	29 (8,2)	18 (5,2)
Sinus Sekretstauung	14 (4,0)	21 (6,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	147 (41,8)	111 (31,9)
Dermatitis	19 (5,4)	13 (3,7)
Ausschlag	49 (13,9)	26 (7,5)
Gefäßerkrankungen	27 (7,7)	25 (7,2)
Hypertonie	13 (3,7)	18 (5,2)
a: MedDRA Version: 14.0 bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 45: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EFV/FTC/TDF N = 352	EVG/COBI/FTC/TAF N = 348
236-0102		
Gesamtrate SUE	33 (9,4)	56 (16,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,3)	9 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,9)	4 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	4 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (2,8)	26 (7,5)
Zellulitis	0 (0)	6 (1,7)
Pneumonie	1 (0,3)	5 (1,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	4 (1,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,1)	8 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,4)	3 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1,4)	8 (2,3)
a: MedDRA Version: 14.0 bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus		

Tabelle 46: Häufige UE, die zum Abbruch geführt haben ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EFV/FTC/TDF N = 352	EVG/COBI/FTC/TAF N = 348
236-0102		
Gesamtrate UE, die zum Abbruch geführt haben	24 (6,8)	17 (4,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,4)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (2,6)	4 (1,1)
Depression	4 (1,1)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	4 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (1,4)	0 (0)
a: MedDRA Version: 14.0 bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 47: Häufige schwere UE Grad 3 und 4^a (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: therapienaive Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EFV/FTC/TDF N = 352	EVG/COBI/FTC/TAF N = 348
236-0102		
Gesamtrate schwere UE	51 (14,5)	61 (17,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1,7)	15 (4,3)
Abdominalschmerz	2 (0,6)	5 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,1)	2 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (3,4)	16 (4,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,6)	5 (1,4)
Untersuchungen	4 (1,1)	7 (2,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,1)	7 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (2,6)	5 (1,4)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (3,7)	10 (2,9)
Depression	7 (2,0)	4 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,1)	1 (0,3)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“		
b: MedDRA Version: 14.0		
bzw.: beziehungsweise; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 3, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie)

D.1 – Studie 292-0109

Tabelle 48: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz^a)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 959	EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF N = 477
292-0109		
Gesamtrate UE	828 (86,3)	399 (83,6)
Augenerkrankungen	64 (6,7)	25 (5,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	312 (32,5)	136 (28,5)
Diarrhoe	96 (10,0)	42 (8,8)
Uebelkeit	50 (5,2)	16 (3,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136 (14,2)	69 (14,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	573 (59,7)	277 (58,1)
Bronchitis	58 (6,0)	26 (5,5)
Nasopharyngitis	88 (9,2)	39 (8,2)
Sinusitis	48 (5,0)	25 (5,2)
Syphilis	46 (4,8)	30 (6,3)
Infektion der oberen Atemwege	151 (15,7)	54 (11,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	152 (15,8)	67 (14,0)
Untersuchungen	58 (6,0)	39 (8,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	112 (11,7)	25 (5,2)
Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	301 (31,4)	120 (25,2)
Arthralgie	59 (6,2)	24 (5,0)
Rueckenschmerzen	52 (5,4)	25 (5,2)
Osteopenie	56 (5,8)	22 (4,6)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	55 (5,7)	31 (6,5)
Erkrankungen des Nervensystems	199 (20,8)	60 (12,6)
Kopfschmerz	69 (7,2)	20 (4,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 959	EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF N = 477
292-0109		
Psychiatrische Erkrankungen	161 (16,8)	94 (19,7)
Depression	42 (4,4)	30 (6,3)
Schlaflosigkeit	50 (5,2)	30 (6,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	71 (7,4)	34 (7,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	58 (6,0)	35 (7,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	190 (19,8)	76 (15,9)
Husten	64 (6,7)	25 (5,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	166 (17,3)	75 (15,7)
Gefäßerkrankungen	55 (5,7)	23 (4,8)
a: EVG/COBI oder EFV oder ATV/co oder ATV/r b: MedDRA Version: 17.0 ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 49: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 959	EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF N = 477
292-0109		
Gesamtrate SUE	65 (6,8)	35 (7,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (3,0)	14 (2,9)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (1,0)	3 (0,6)
a: MedDRA Version: 17.0 ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; vs.: versus		

Tabelle 50: Häufige schwere UE Grad 3 bis 4^a (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene, EVG/COBI/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Substanz)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	EVG/COBI/FTC/TAF N = 959	EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, ATV/co + FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF N = 477
292-0109		
Gesamtrate schwere UE	84 (8,8)	54 (11,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (1,1)	7 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (2,6)	14 (2,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (0,9)	5 (1,0)
Untersuchungen	4 (0,4)	6 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (1,0)	5 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (1,4)	4 (0,8)
a: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“		
b: MedDRA Version: 17.0		
ATV/co: Atazanavir geboostert mit Cobicistat; ATV/r: Atazanavir geboostert mit Ritonavir; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Niemetz, Ingo	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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