

IQWiG-Berichte – Nr. 191

**Elvitegravir-Fixkombination –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-25
Version: 1.0
Stand: 12.09.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Elvitegravir-Fixkombination – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.06.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-25

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
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Marco Knelangen
- Stefanie Reken
- Teresa Schade
- Christoph Schürmann
- Min Zhou

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	10
2.3 Fragestellung A: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil für therapienaive Patienten	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)	12
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.2.1 Ergebnisse.....	23
2.3.2.2 Subgruppenanalysen	30
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	34
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	34
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	37
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	39
2.4 Fragestellung B: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil für vorbehandelte Patienten	41
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	41
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	41
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	41
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	42
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	43
2.6.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	43
2.6.2 Kommentar zur Fragestellung A: therapienaive Patienten.....	43
2.6.2.1 Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
2.6.2.2 Fragestellung und Einschlusskriterien (Fragestellung A).....	45

2.6.2.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A)	46
2.6.2.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A)...	49
2.6.2.4.1	Informationsbeschaffung.....	50
2.6.2.4.2	Studienpool	51
2.6.2.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung A).....	51
2.6.2.5.1	Studiendesign und Population.....	51
2.6.2.5.2	Verzerrungspotenzial	51
2.6.2.5.3	Ergebnisse	52
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	57
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A)	57
2.6.2.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A).....	57
2.6.2.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A).....	57
2.6.2.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	57
2.6.2.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	58
2.6.2.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A).....	59
2.6.2.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	59
2.6.2.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	59
2.6.2.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	59
2.6.2.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	59
2.6.3	Kommentar zur Fragestellung B: vorbehandelte Patienten.....	62
2.6.3.1	Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
2.6.3.2	Fragestellung und Einschlusskriterien (Fragestellung B).....	63
2.6.3.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	65
2.6.3.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	65
2.6.3.4.1	Informationsbeschaffung.....	65
2.6.3.4.2	Studienpool	65
2.6.3.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66

2.6.3.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	66
2.6.3.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	66
2.6.3.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	66
2.6.3.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	67
2.6.3.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	67
2.6.3.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	67
2.6.3.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	67
2.6.3.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	67
2.6.3.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	68
2.6.3.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	68
2.6.3.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	68
3	Kosten der Therapie	69
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	69
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	69
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	69
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	69
3.1.3.1	Therapienaive Patienten.....	69
3.1.3.2	Vorbehandelte Patienten.....	70
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	71
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	71
3.2.1	Behandlungsdauer	71
3.2.2	Verbrauch	71
3.2.3	Kosten.....	71
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	72
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	72
3.2.6	Versorgungsanteile	72
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	72

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	74
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	74
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	74
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	74
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	75
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	75
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	76
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	76
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
6	Literatur	79
	Anhang A – Darstellung ergänzender Ergebnisse zur Fragestellung A (therapienaive Patienten)	84
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu EVG/COBI/FTC/TDF.....	4
Tabelle 3: Zusammenfassung – EVG/COBI/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu EVG/COBI/FTC/TDF.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF.....	15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF.....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF	18
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF.....	19
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF	21
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF.....	22
Tabelle 13: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 96)	24
Tabelle 14: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen).....	31
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF	35
Tabelle 16: Weiße – Positive und negative Effekte aus der Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF	37
Tabelle 17: Nicht-Weiße – Positive und negative Effekte aus der Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF	38
Tabelle 18: EVG/COBI/FTC/TDF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. ...	42
Tabelle 19: Zweckmäßige Vergleichstherapie zu EVG/COBI/FTC/TDF – Festlegung des G-BA und Angaben des pU	44
Tabelle 20: Datenlage zur Validität der Surrogatendpunkte im Dossier und Einschätzung des IQWiG.....	60
Tabelle 21: Zweckmäßige Vergleichstherapie zu EVG/COBI/FTC/TDF – Festlegung des G-BA und Angaben des pU	62

Tabelle 22: Zusammenfassung – EVG/COBI/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	75
Tabelle 23: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	76
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	76
Tabelle 25: Ergebnisse RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 48/60)	84
Tabelle 26: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 48/60).....	87

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CD4	cluster of differentiation 4
CDC	Center for Diseases Control and Prevention
COBI	Cobicistat
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EFV	Efavirenz
EPAR	European Public Assessment Report
EVG	Elvitegravir
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PI	Protease-Inhibitor
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung der MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch Institut

Abkürzung	Bedeutung
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
TLOVR	Time to Loss of Virologic Response
UE	Unerwünschtes Ereignis

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/Tenofoviridisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2013 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 (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende

Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitt 2.2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung einer Übersicht der Fragestellungen dieser Nutzenbewertung
Abschnitte 2.3 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.

Die zweckmäßige Vergleichsinformation wurde vom G-BA gemäß Zulassung für therapienaive und vorbehandelte Patienten getrennt festgelegt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu EVG/COBI/FTC/TDF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	therapienaive Patienten	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
B	vorbehandelte Patienten ^a	Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.

a: Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.
EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Fragestellung A: therapienaive Patienten

Für therapienaive Patienten wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Der pU gibt an, dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, verweist allerdings zusätzlich auf Ergebnisse zu abweichenden Vergleichstherapien (geboosterte Protease-Inhibitoren bzw. Raltegravir jeweils in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir), da er diese gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als nicht unterlegen betrachtet. Dieser Ausweitung wurde in der Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Fragestellung B: vorbehandelte Patienten

Der pU schließt in die Nutzenbewertung – entgegen seiner ursprünglich formulierten Einschlusskriterien – auch therapienaive Patienten ein, da er keine für die Nutzenbewertung

geeignete Studie an vorbehandelten Patienten identifiziert hat. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da der pU nicht anhand von adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen belegt, dass die Daten aus klinischen Studien mit therapienaiven Patienten auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können. Effektvariationen sind Endpunkt-spezifisch in beide Therapierichtungen denkbar (größere oder geringere Effektunterschiede gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Als „übertragbar“ sind die Ergebnisse von Studien dann anzusehen, wenn hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier Vorbehandlung) beeinflusst werden.

Für vorbehandelte Patienten wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (siehe Tabelle 4). Obwohl der pU angibt, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, schränkt er sie auf wenige – in seinen Augen repräsentative – Therapieregime ein (EFV/FTC/TDF bzw. ATV/r+FTC/TDF bzw. RAL+FTC/TDF). Dieser Einschränkung wurde in der Nutzenbewertung nicht gefolgt. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie. Eine Einschränkung auf wenige Wirkstoffe ist vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll, da individuelle Kriterien (z. B. Nebenwirkungen oder Resistenzen) ggf. eine von der Präspezifizierung des pU abweichende Therapie notwendig machen.

Zusammenfassung

Die Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF wurde jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für therapienaive (Fragestellung A) und vorbehandelte (Fragestellung B) Patienten durchgeführt. Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende Studien ein.

Ergebnisse für therapienaive Patienten (Fragestellung A)

In die Bewertung wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104), wobei die Phase III-Studie GS-US-236-0102 mit 707 randomisierten Patienten deutlich größer ist als die Phase II-Studie GS-US-236-0104 mit 71 randomisierten Patienten. In beiden Studien wurde EVG/COBI/FTC/TDF direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin plus Tenofovir [EFV/FTC/TDF] verglichen.

Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für beide Studien lagen mehrere Auswertungszeitpunkte vor. In der Nutzenbewertung wurden primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen, da in der Indikation der längere Auswertungszeitpunkt bevorzugt wird. Für diesen Zeitpunkt lagen allerdings nur Daten aus der Studie GS-US-236-0102 vor. Beim Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes nach 96 Wochen wurden zusätzlich die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 zum früheren

Auswertungszeitpunkt herangezogen (48/60 Wochen). Bestätigten die gepoolten Daten die Ergebnisse nach 96 Wochen, wurde die Ergebnissicherheit heraufgestuft (z. B. von Hinweis auf Beleg).

Bei der Studie GS-US-236-0102 handelt es sich um eine noch laufende Studie mit einer geplanten Behandlungszeit von 192 Wochen. Ergebnisse zu diesem Auswertungszeitpunkt lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor, sind allerdings im vorliegenden Anwendungsgebiet sinnvoll, da die Behandlung langfristig angelegt ist.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität war das Ergebnis weder nach 96 Wochen noch nach 48/60 Wochen statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)

Unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF erlitten zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF (8 Patienten vs. 1 Patient). Das gepoolte Ergebnis nach 48/60 Wochen zeigte zwar die gleiche Effektrichtung, allerdings war der Gruppenunterschied zu diesem Zeitpunkt nicht statistisch signifikant. Insgesamt lag daher ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF für diesen Endpunkt vor.

Virologisches Ansprechen (TLOVR) und CD4-Zellzahl als ausreichend valide Surrogate für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“

In der Nutzenbewertung wurden die beiden Messwerte als ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ herangezogen. Da jedoch in den vorgelegten Studien auch der eigentlich patientenrelevante Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse]) erhoben wurde, wurden die beiden Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt, flossen aber nicht in die abschließende Abwägung zum Zusatznutzen ein.

Für das virologische Ansprechen zeigte sich weder nach 96 Wochen noch nach 48 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die CD4-Zellzahl war ein statistisch signifikanter Unterschied im Anstieg der Zellzahl nach 96 Wochen nachweisbar. Dieser positive Effekt zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigte sich auch im Ergebnis der Meta-Analyse nach 60 Wochen. Der Effekt war allerdings nur gering ausgeprägt.

Zusammenfassend zeigten die beiden Surrogatendpunkte keine eindeutigen Ergebnisse und es war kein klarer Vor- oder Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF aus den Ergebnissen ableitbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF bezüglich dieses Endpunktes ist folglich nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen bestätigten dieses Ergebnis. Unter Berücksichtigung des niedrigen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt ergab sich damit ein Beleg für einen größeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Renale Ereignisse traten nach 96 Wochen statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Dieses Ergebnis wurde durch die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen nicht bestätigt. Insgesamt ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems und Hautausschläge zeigte sich sowohl nach 96 als auch nach 48/60 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von EVG/COBI/FTC/TDF hinsichtlich der Vermeidung dieser Ereignisse. Es ergab sich in beiden Fällen ein Beleg für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich in der Gesamtpopulation weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich zwar zu beiden Auswertungszeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Vermeidung dieser Ereignisse zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF, der gemessene Effekt war dabei allerdings nur geringfügig. Ein größerer / geringerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.

Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße)

Für mehrere Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen (SUEs, Therapieabbruch wegen UEs, Hautausschläge) ergaben sich Hinweise auf oder ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße). Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden daher die entsprechenden Subgruppenergebnisse herangezogen.

Ergebnisse für vorbehandelte Patienten (Fragestellung B)

Für vorbehandelte Patienten lagen keine relevanten Daten für einen Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) vor. Somit ist ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF für vorbehandelte Patienten nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse wurden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt nach den beiden relevanten Populationen wie folgt bewertet (siehe Tabelle 3).

Für **therapienaive Patienten** (Fragestellung A) verblieben positive und negative Effekte – sowohl für weiße als auch für nicht-weiße Patienten. Auf der negativen Seite zeigte sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen hinsichtlich der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis) mit dem Ausmaß „beträchtlich“. Für den Endpunkt schwerwiegende Nebenwirkungen lag ein Beleg für (Weiße) bzw. Hinweis auf (Nicht-Weiße) einen größeren Schaden (Ausmaß [maximal] „beträchtlich“) vor. Bei den renalen Ereignissen zeigte sich jeweils ein Hinweis auf einen größeren Schaden, der ein geringes Ausmaß aufwies.

Positive Effekte von EVG/COBI/FTC/TDF zeigten sich hinsichtlich der Vermeidung nicht schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen (Erkrankungen des Nervensystems und Hautausschläge). Das Ausmaß des Zusatznutzens war in beiden Fällen „gering“. Zusätzlich ergab sich für die Gruppe der Nicht-Weißen ein Beleg für einen geringeren Schaden hinsichtlich der Vermeidung von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (Ausmaß: gering).

Obwohl für beide relevanten Patientengruppen (Weiße / Nicht-Weiße) die Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Endpunkte leicht divergieren, überwiegen in beiden Gruppen die negativen die positiven Therapieeffekte. Zusammenfassend ergibt sich für terapienaive Patienten insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Für **vorbehandelte Patienten** (Fragestellung B) lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle Therapie) ist für diese Population nicht belegt.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	therapienaive Patienten	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
B	vorbehandelte Patienten ^a	Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt

a: Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.
HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1

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

2.2 Fragestellungen

Die Nutzenbewertung von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) wurde gemäß Fachinformation [3] für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen in den folgenden Indikationen durchgeführt:

- bei Patienten, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind (im Folgenden: **therapienaive Patienten**) und
- bei Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind (im Folgenden: **vorbehandelte Patienten**).

Der G-BA hat für die verschiedenen Fragestellungen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu EVG/COBI/FTC/TDF

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	therapienaive Patienten	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
B	vorbehandelte Patienten ^b	Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.
b: Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.
EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Fragestellung A: terapienaive Patienten

Für terapienaive Patienten wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga [Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin]).

Der pU gibt an, dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, verweist allerdings zusätzlich auf Ergebnisse zu abweichenden Vergleichstherapien (geboosterte Protease-Inhibitoren bzw. Raltegravir jeweils in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir), da er diese gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als nicht unterlegen betrachtet. Dieser Ausweitung wurde in der Nutzenbewertung nicht gefolgt, da der pU sich primär für die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA entscheidet. Die ergänzenden

Analysen zu den weiteren Vergleichstherapien, die der pU im Modul 5 des Dossiers präsentiert, werden folglich nicht betrachtet.

Fragestellung B: vorbehandelte Patienten

Der pU schließt in die Nutzenbewertung – entgegen seiner ursprünglich formulierten Einschlusskriterien – auch therapienaive Patienten ein, da er keine für die Nutzenbewertung geeignete Studie an vorbehandelten Patienten identifiziert hat. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da der pU nicht anhand von adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen belegt, dass die Daten aus klinischen Studien mit therapienaiven Patienten auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können. Effektvariationen sind Endpunkt-spezifisch in beide Therapierichtungen denkbar (größere oder geringere Effektunterschiede gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Als „übertragbar“ sind die Ergebnisse von Studien dann anzusehen, wenn hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier Vorbehandlung) beeinflusst werden (siehe Abschnitt 2.6.3.2).

Für vorbehandelte Patienten wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (siehe Tabelle 4). Obwohl der pU angibt, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, schränkt er sie auf wenige – in seinen Augen repräsentative – Therapieregime ein (EFV/FTC/TDF bzw. ATV/r+FTC/TDF bzw. RAL+FTC/TDF). Dieser Einschränkung wurde in der Nutzenbewertung nicht gefolgt. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie. Eine Einschränkung auf wenige Wirkstoffe ist vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll, da individuelle Kriterien (z. B. Nebenwirkungen oder Resistenzen) ggf. eine von der Präspezifizierung des pU abweichende Therapie notwendig machen.

Zusammenfassung

Die Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF wurde jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für therapienaive (Fragestellung A) und vorbehandelte (Fragestellung B) Patienten durchgeführt. Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Minstdauer von 48 Wochen. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende Studien ein.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3A, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4A, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.6.2.1, 2.6.2.2, 2.6.3.1 sowie 2.6.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung A: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil für therapienaive Patienten

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu EVG/COBI/FTC/TDF (bis zum 30.04.2013 abgeschlossene Studien)
- Recherche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TDF (letzte Suche am 09.04.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU:

- Recherche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TDF (letzte Suche am 02.07.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.6.2.2 sowie 2.6.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in den folgenden Tabellen aufgelisteten Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GS-US-236-0102	ja	ja	nein
GS-US-236-0104	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TDF stimmt mit demjenigen des pU überein. In beiden Studien wurde EVG/COBI/FTC/TDF direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga) verglichen.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.6.2.4.1 sowie 2.6.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104).

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS-US-236-0102	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene; adäquate Nierenfunktion (eGFR ≥ 70 ml/min)	EVG/COBI/FTC/TDF: N = 353 EFV/FTC/TDF: N = 354	Screening: 5 Wochen Behandlung: 96 Wochen ^b + Zeit bis Entblindung dann entweder : Open-label-Behandlung: bis das Produkt kommerziell verfügbar ist oder Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt oder Follow-Up: 30 Tage	USA (97 Zentren) und Puerto Rico (5 Zentren) Datenschnitt Woche 48: 03/2010–08/2011 Datenschnitt Woche 96: 03/2010–07/2012	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen zu Woche 48 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen zu Woche 96, Veränderung der CD4-Zellzahl, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
GS-US-236-0104	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene; adäquate Nierenfunktion (eGFR ≥ 80 ml/min)	EVG/COBI/FTC/TDF: N = 48 EFV/FTC/TDF: N = 23	Screening: 4 Wochen Randomisierte Behandlung: 60 Wochen ^c dann entweder : Open-label-Behandlung: bis das Produkt kommerziell verfügbar ist oder Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt oder Follow-Up: 30 Tage	USA (30 Zentren) 03/2009–05/2011	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen zu Woche 48, Veränderung der CD4-Zellzahl, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Gemäß Amendment 2 (19.01.2012) wurde die verblindete Phase von 96 auf 192 Wochen ausgedehnt. Die Studie ist noch laufend, die in dieser Dossierbewertung dargestellten Ergebnisse stammen aus 2 Interimsanalysen (48 und 96 Wochen).</p> <p>c: Die randomisierte Behandlungsphase setzt sich zusammen aus 48 Wochen (Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse) + Zeit bis zur Entblindung (Woche 60)</p> <p>EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; eGFR: estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate); EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1, N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
GS-US-236-0102	150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofoviridisoproxil ^a (EVG/COBI/FTC/TDF) einmal täglich zum Essen + Placebo für EFV/FTC/TDF einmal täglich auf leeren Magen vor dem Zubettgehen	600 mg Efavirenz, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofoviridisoproxil ^a (EFV/FTC/TDF) einmal täglich auf leeren Magen vor dem Zubettgehen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TDF einmal täglich zum Essen	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt Weitere nicht erlaubte Medikation: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren, Johanniskraut).
GS-US-236-0104	150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofoviridisoproxil ^a (EVG/COBI/FTC/TDF) einmal täglich zum Essen + Placebo für EFV/FTC/TDF einmal täglich auf leeren Magen vor dem Zubettgehen	600 mg Efavirenz, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofoviridisoproxil ^a (EFV/FTC/TDF) einmal täglich auf leeren Magen vor dem Zubettgehen + Placebo für EVG/COBI/FTC/TDF einmal täglich zum Essen	Nicht erlaubte Medikation: Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren, Johanniskraut).
a: entsprechend 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat bzw. 136 mg Tenofovir EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Bei der Studie GS-US-236-0102 handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene, doppelblinde Zulassungsstudie der Phase III mit einer geplanten Studiendauer von 192 Wochen. In die Bewertung gingen die Ergebnisse der Interimsanalyse nach 48 bzw. 96 Wochen ein. Daten zum Auswertungszeitpunkt 192 lagen für die vorliegende Nutzenbewertung noch nicht vor. Bei der Studie GS-US-236-0104 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde Zulassungsstudie der Phase II mit einer Studiendauer von 96 Wochen, wobei nur die ersten 60 Behandlungswochen doppelblind unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden und in die Bewertung eingeflossen sind. Die Studien wurden in den USA (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104) und Puerto Rico (GS-US-236-0102) durchgeführt. EVG/COBI/FTC/TDF wurde in beiden Studien mit der fixen Kombination von EFV/FTC/TDF verglichen, sodass ein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA möglich ist. In die Studien wurden jeweils antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen. Stratifiziert wurden die Patienten in den Studien nach der HIV-1-RNA ($\leq 100\,000$ Kopien/ml oder $> 100\,000$ Kopien/ml) beim Screening. In der Studie GS-US-236-0102 wurden insgesamt 707 Patienten auf die beiden Studienarme randomisiert (EVG/COBI/FTC/TDF: 353 Patienten; EFV/FTC/TDF: 354 Patienten). Die Studie GS-US-236-0104 ist mit 71 randomisierten

Patienten deutlich kleiner (EVG/COBI/FTC/TDF: 48 Patienten; EFV/FTC/TDF: 23 Patienten). Die eingeschlossenen Patienten mussten in beiden Studien eine adäquate Nierenfunktion aufweisen (GS-US-236-0102: Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min; GS-US-236-0104: Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min). Aus der Fachinformation von EVG/COBI/FTC/TDF geht hervor, dass das Arzneimittel nur bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 70 ml/min angewendet werden darf bzw., dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 90 ml/min keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet wird, außer wenn EVG/COBI/FTC/TDF nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt [3]. Gemäß dem jeweils gewählten Einschlusskriterium, können sich folglich in beiden Studien Patienten befinden, die EVG/COBI/FTC/TDF nur unter dieser Bedingung hätten erhalten dürfen. Ob EVG/COBI/FTC/TDF für diese Patienten (nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen) die bevorzugte Therapie ist, konnte aus den vorliegenden Dokumenten nicht beurteilt werden. Aus der Verteilung der Werte der Kreatinin-Clearance ging jedoch hervor, dass dieses Problem nur bei einem vernachlässigbaren Anteil der Studienpopulation der Fall gewesen sein kann ($< 20\%$)², sodass das Ergebnis dadurch nicht wesentlich beeinflusst wurde und jeweils die komplette Studienpopulation für die Bewertung herangezogen werden konnte.

EVG/COBI/FTC/TDF wie auch EFV/FTC/TDF wurde in den Studien zulassungskonform einmal täglich oral verabreicht [3,4]. 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, stellt insofern kein Problem dar, da die entsprechenden Einzelsubstanzen jeweils eine Zulassung auch für therapie-naive Patienten aufweisen [5,6].

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

² Studie GS-US-236-0102 (Gesamtpopulation): 1. Quartil (98,4 ml/min); Studie GS-US-236-0104 (Gesamtpopulation): 1. Quartil (110,28 ml/min). In den Studien wurde die Kreatinin-Clearance als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, gemäß Cockcroft-Gault-Formel) erhoben.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie %		Therapie- abbrecher Woche 48/60 ^c n (%)	Therapie- abbrecher Woche 96 n (%)
				Weißer	Nicht- Weißer ^b		
GS-US-236-0102							
EVG/COBI/FTC/ TDF	348 ^d	38 (10)	11,8 / 88,2	61,5	38,5 ^e	37 (10,6)	53 (15,2)
EFV/FTC/TDF	352 ^d	38 (11)	10,2 / 89,9	64,5	35,5 ^e	46 (13,1)	61 (17,3)
GS-US-236-0104							
EVG/COBI/FTC/ TDF	48	36 (9)	8,3 / 91,7	68,8	31,2 ^e	3 (6,3)	–
EFV/FTC/TDF	23	35 (10)	8,7 / 91,3	78,3	21,7 ^e	3 (13,0)	–
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Asiaten, Schwarzen / Patienten afrikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohnern Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen.</p> <p>c: Für Studie GS-US-236-0102 Abbrecher zur Woche 48, für Studie GS-US-236-0104 Abbrecher am Ende der verblindeten Phase (Woche 60).</p> <p>d: Anzahl der Patienten in der Safety Population.</p> <p>e: Prozentualer Anteil selbst berechnet.</p> <p>EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Merkmal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>							

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn) – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Studie Gruppe	N ^a	Ausgangsviruslast n (%)		CD4-Zellzahl zu Studienbeginn n (%)		HIV Krankheitsstatus n (%)		
		≤ 100 000 HIV-1-RNA Kopien/ml	> 100 000 HIV-1-RNA Kopien/ml	≤ 350/μl	> 350/μl	asympto- matisch	sympto- matisch	AIDS
GS-US-236-0102								
EVG/COBI/FTC/TDF	348 ^b	230 (66,1)	118 (33,9)	155 (44,5) ^c	193 (55,5) ^c	290 (83,3)	30 (8,6)	28 (8,0)
EFV/FTC/TDF	352 ^b	236 (67,0)	116 (33,0)	147 (41,8) ^c	205 (58,2) ^c	295 (83,8)	33 (9,4)	24 (6,8)
GS-US-236-0104								
EVG/COBI/FTC/TDF	48	37 (77,1)	11 (22,9)	24 (50,0) ^c	24 (50,0) ^c	40 (83,3)	5 (10,4)	3 (6,3)
EFV/FTC/TDF	23	18 (78,3)	5 (21,7)	8 (34,8) ^c	15 (65,2) ^c	22 (95,7)	0 (0)	1 (4,3)
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der Safety Population.</p> <p>c: Anzahl und prozentualer Anteil selbst berechnet.</p> <p>AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immunodeficiency syndrome); CD4: Cluster of Differentiation 4; EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus (Typ 1); MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Merkmal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (ribonucleic acid); SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>								

Hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ethnie bestanden zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren durchschnittlich zwischen 35 und 38 Jahren alt und es waren in beiden Studien wesentlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen (ca. 10 % Frauen, ca. 90 % Männer), was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion widerspiegelt [7]. Hinsichtlich der Ethnie zeigten sich ebenfalls nur leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In Bezug auf die Krankheitsschwere – beurteilt durch die Merkmale Ausgangsviruslast, CD4-Zellzahl und HIV-Krankheitsstatus – waren die Patienten in der Studie GS-US-236-0102 in beiden Behandlungsarmen in etwa gleich verteilt. In beiden Studien waren ausschließlich therapienaive Patienten eingeschlossen. In der Studie GS-US-236-0104 zeigte sich ein leichter Unterschied hinsichtlich der CD4-Zellzahl, des HIV-Krankheitsstatus und der Therapieabbrecher nach 48 Wochen. Da es sich um eine vergleichsweise kleine Studie handelt, stellt diese Unausgewogenheit die adäquate Randomisierung allerdings nicht infrage.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GS-US-236-0102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS-US-236-0104	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.6.2.5.1 sowie 2.6.2.5.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen zur Bewertung der Fragestellung A (therapienaive Patienten) folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.5.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)
 - Ergänzend dargestellt: Virologisches Ansprechen (TLOVR) und CD4-Zellzahl als ausreichend valide Surrogate für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (GSI Grading Scale)
 - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
 - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
 - Hautausschläge (präspezifizierte PT-Auswahl)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
 - Renale Ereignisse (präspezifizierte PT-Auswahl)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat. Zusätzlich zum Dossier wurde in der Nutzenbewertung der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ als patientenrelevant eingestuft, da dieser direkt die in der Indikation bedeutsamen AIDS-definierenden Erkrankungen abbildet. Aus diesem Grund werden die für den Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ als ausreichend valide eingestufte Surrogatparameter in der Nutzenbewertung nur ergänzend betrachtet. Die Auswahl der Endpunkte wird in Abschnitt 2.6.2.5.3 begründet.

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

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)	Virologisches Ansprechen (TLOVR) ^a	CD4-Zellzahl ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ^b	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Hautausschläge ^c	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Renale Ereignisse ^c
GS-US-236-0102													
48 Wochen	j	j	j	j	- ^d	j	j	j	j	j	j	j	j
60 Wochen	n	n	n	j	- ^d	n	n	n	n	n	n	n	n
96 Wochen	j	j	j	j	- ^d	j	j	j	j	j	j	j	j
GS-US-236-0104													
48 Wochen	j	j	j	j	- ^d	j	j	j	j	j	j	j	j
60 Wochen	j	j	n	j	- ^d	j	j	j	j	j	j	j	j
<p>a: Das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl werden in der Nutzenbewertung als ausreichend valide Surrogate für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.</p> <p>b: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“.</p> <p>c: Abgebildet über eine vom pU im Studien statistischen Analyseplan der Studie GS-US-236-0102 präspezifizierte PT-Auswahl.</p> <p>d: Zielgröße wurde nicht erhoben.</p> <p>AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; j: ja; LOCF: Last observation carried forward; n: nein; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); TLOVR: Time to Loss of Virologic Response</p>													

Insgesamt kann für die relevanten Studien von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden. Einzig die fehlende Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist zu bemängeln. Für die Studie GS-US-236-102 lagen für alle relevanten Endpunkte Daten für die Auswertungszeitpunkte 48 und 96 Wochen vor (für die CD4-Zellzahl lagen zusätzlich Ergebnisse nach 60 Wochen vor). Die Studie GS-US-236-104 lieferte Ergebnisse zu fast allen relevanten Endpunkten nach 48 und 60 Wochen, wobei vornehmlich die 60 Wochen-Daten in die Nutzenbewertung eingeflossen sind (Ausnahme: für das Virologische Ansprechen lagen nur die Ergebnisse nach 48 Wochen vor).

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Studie	Endpunkte														
	Studieebene	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis)	Virologisches Ansprechen (TLOVR)	CD4-Zellzahl	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen UE	Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ^a	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Hautausschläge ^b	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Renale Ereignisse ^b	
GS-US-236-0102	n	n	n	n	n/h ^c	- ^d	n	n	n	n	n	n	n	n	
GS-US-236-0104	n	n	n	n	n	- ^d	n	n	n	n	n	n	n	n	

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

b: Abgebildet über eine vom pU im statistischen Analyseplan der Studie GS-US-236-0102 präspezifizierte PT-Auswahl.

c: 48 Wochen / 96 Wochen (LOCF Auswertung bei Woche 96 hoch verzerrt, da Anteil ersetzter Werte > 10 %).

d: Zielgröße wurde nicht erhoben.

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; h: hoch; LOCF: Last observation carried forward; n: niedrig; PT: Preferred Term (Vorzugsbezeichnung der MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Systemorganklasse; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); TLOVR: Time to Loss of Virologic Response

Im Wesentlichen wurde der Einschätzung des Verzerrungspotenzials durch den pU gefolgt. Bei folgenden Endpunkten ergaben sich jedoch Abweichungen: Für die Studie GS-US-236-0102 wurden für den Endpunkt CD4-Zellzahl (LOCF-Auswertung) zum Zeitpunkt 96 Wochen für > 10 % der Patienten fehlende Werte ersetzt, sodass nicht mehr von einem unverzerrten Ergebnis ausgegangen werden kann und das Verzerrungspotenzial für diesen Auswertungszeitpunkt folglich als hoch bewertet wurde. Eine Abschätzung der Richtung einer möglichen Verzerrung ist nicht möglich. Die Hautausschläge und die renalen Ereignisse in der Studie GS-US-236-0104 wurden entgegen der Einschätzung des pU als niedrig verzerrt eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass die in dieser Studie post-hoc vorgenommene Auswahl von PT-Terms auf die in der Studie GS-US-236-0102 präspezifizierte Auswahl zurückgeht. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

Für den in der Nutzenbewertung zusätzlich eingeschlossenen Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet, da die eingeflossenen Ereignisse (z. B. Kaposi-Sarkom, Burkitt-Lymphom) a priori im Studienprotokoll festgelegt waren.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.6.2.5.2 sowie 2.6.2.5.3 vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.1 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich EVG/COBI/FTC/TDF und EFV/FTC/TDF bei therapienaiven Patienten mit einer HIV-1-Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für Endpunkte, bei denen im weiteren Verlauf der Bewertung relevante Subgruppeneffekte identifiziert wurden, werden diese bereits in Tabelle 13 dargestellt. In der Nutzenbewertung wurden primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen, da in der Indikation der längere Auswertungszeitpunkt bevorzugt wird (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitte 2.6.2.2 und 2.6.2.5.3). Für diesen Zeitpunkt lagen allerdings nur Daten aus der Phase III-Zulassungsstudie GS-US-236-0102 vor, sodass primär höchstens Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Beim Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes nach 96 Wochen wurden jedoch zusätzlich die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 zum früheren Auswertungszeitpunkt herangezogen (48/60 Wochen), die ergänzend in Anhang A dargestellt sind. Bestätigen die gepoolten Daten die Ergebnisse nach 96 Wochen, kann die Ergebnissicherheit heraufgestuft werden (z. B. von Hinweis auf Beleg).

Tabelle 13: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 96)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/ TDF		EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
GS-US-236-0102					
Mortalität					
Gesamt mortalität	348	1 (0,3)	352	2 (0,6)	0,52 [0,05; 5,00] ^b ; 0,597
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)	348	8 (2,3) ^c	352	1 (0,3) ^c	4,88 [1,31; 18,16] ^b ; 0,018
Virologisches Anspre- chen (TLOVR)	348	276 (79,3)	352	272 (77,3)	1,03 [0,95; 1,11]; 0,538
CD4-Zellzahl (Anzahl/ μ l)	348 ^d	391 (188,6) ^e 278 (212,4) ^f	352 ^d	382 (170,2) ^e 247 (188,3) ^f	30 [1; 60] ^g ; 0,046
Nebenwirkungen					
UE	348	337 (96,8)	352	342 (97,2)	
SUE	348	56 (16,1) ^h	352	33 (9,4) ^h	1,72 [1,15; 2,57]; 0,008
<i>Subgruppen nach Ethnie</i>					<i>Interaktion: p = 0,132ⁱ</i>
Weiße	214	34 (15,9)	227	16 (7,0)	2,25 [1,28; 3,96]; 0,004
Nicht-Weiße ^j	134	22 (16,4)	125	17 (13,6)	1,21 [0,67; 2,16]; 0,597
Therapieabbruch wegen UE	348	17 (4,9)	352	24 (6,8)	0,72 [0,39; 1,31]; 0,290
<i>Subgruppen nach Ethnie</i>					<i>Interaktion: p = 0,04ⁱ</i>
Weiße	214	14 (6,5)	227	13 (5,7)	1,14 [0,55; 2,37]; 0,775
Nicht-Weiße ^j	134	3 (2,2)	125	11 (8,8)	0,25 [0,07; 0,89]; 0,021
UE Schweregrad 3 und 4 ^k	348	61 (17,5)	352	51 (14,5)	1,21 [0,86; 1,70]; 0,290
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	348	138 (39,7)	352	179 (50,9)	0,78 [0,66; 0,92]; 0,003
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	348	112 (32,2)	352	159 (45,2)	0,71 [0,59; 0,86]; < 0,001
Hautausschläge ^l	348	74 (21,3)	352	108 (30,7)	0,69 [0,54; 0,895]; 0,005
<i>Subgruppen nach Ethnie</i>					<i>Interaktion: p = 0,149ⁱ</i>
Weiße	214	47 (22,0)	227	81 (35,7)	0,62 [0,45; 0,84]; 0,002
Nicht-Weiße ^j	134	27 (20,1)	125	27 (21,6)	0,93 [0,58; 1,50]; 0,806
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	348	211 (60,6)	352	188 (53,4)	1,14 [0,998; 1,29]; 0,055
Renale Ereignisse ^l	348	7 (2,0)	352	1 (0,3)	4,60 [1,14; 18,54] ^b ; 0,032

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 96) (Fortsetzung)

Kursive Darstellung: Angabe der Effekte für Subgruppen bei denen relevante Hinweise oder Belege für eine Effektmodifikation vorlagen.

a: Schätzer, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]) selbst berechnet.

b: Peto Odds Ratio, da die Raten in mindestens einer Zelle unter 1 % lagen.

c: Prozentualer Anteil selbst berechnet

d: Anzahl der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

e: Werte zu Studienbeginn (MW [SD]).

f: Änderung zum Studienende (MW [SD]). LOCF-Auswertung der ITT-Population.

g: Differenz der least squares means aus einer ANOVA (Varianzanalyse) adjustiert für das Baseline HIV-1-RNA Level ($\leq 100\,000$ und $> 100\,000$ Kopien/ml); [95 %-KI]; p-Wert.

h: Der Gruppenunterschied in diesem Endpunkt ist insbesondere auf Ereignisse der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zurückzuführen (EVG/COBI/FTC/TDF: 26 Patienten [7,5 %]; EFV/FTC/TDF: 10 Patienten [2,8 %]).

i: Eigene Berechnung, Heterogenitätstest (Q-Statistik).

j: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Asiaten, Schwarzen / Patienten afrikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohnern Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen.

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

l: Abgebildet über eine vom pU im statistischen Analyseplan der Studie GS-US-236-0102 präspezifizierte PT-Auswahl.

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); ANOVA: Varianzanalyse (Analysis of variance); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (ribonucleic acid); RR: Relatives Risiko;

SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SUE:

schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to loss of virological response; UE: unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität war das Ergebnis weder nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) noch nach 48/60 Wochen (GS-US-236-0102/GS-US-236-0104; siehe Anhang A) statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Dabei ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass die Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür ausgelegt waren, Unterschiede zwischen den Therapien im Endpunkt Gesamtmortalität nachweisen zu können.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)

Unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF erlitten zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF (8 Patienten vs. 1 Patient). Das gepoolte Ergebnis nach 48/60 Wochen zeigte zwar die gleiche Effektrichtung, allerdings war der Gruppenunterschied zu diesem Zeitpunkt nicht statistisch signifikant (siehe Anhang A). Insgesamt lag daher ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF für diesen Endpunkt vor.

Aus den vorgelegten Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob Ereignisse von Patienten, die bereits zu Studienbeginn die Diagnose AIDS aufwiesen, im Studienverlauf erneut gezählt wurden. Davon betroffen waren 28 (8,0 %; EVG/COBI/FTC/TDF) bzw. 24 (6,8 %; EFV/FTC/TDF) Patienten (siehe Tabelle 9). Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Patienten zeigen allerdings, dass der Effekt zu Ungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF sogar geringfügig größer wird und damit durch den Einbezug dieser Patienten in die Analyse der Effekt eher noch unterschätzt wird.

Virologisches Ansprechen (TLOVR) und CD4-Zellzahl als ausreichend valide Surrogate für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“

Das virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

In der Nutzenbewertung werden die beiden Messwerte als ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.10.4 bzw. die Nutzenbewertung von Rilpivirin [9]). Da jedoch in den vorgelegten Studien auch der eigentlich patientenrelevante Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignis]) erhoben wurde, werden die beiden Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt, fließen aber nicht in die abschließende Abwägung zum Zusatznutzen ein. Da beide Surrogatendpunkte denselben patientenrelevanten Endpunkt ersetzen sollen [10,11], findet zudem eine gemeinsame Betrachtung und Interpretation der Ergebnisse zu den beiden Surrogatendpunkten statt.

Für das **virologische Ansprechen** zeigte sich weder nach 96 Wochen (GS-US-236-0102) noch nach 48 Wochen (GS-US-236-0102/GS-US-236-0104) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die **CD4-Zellzahl** war ein statistisch signifikanter Anstieg der Zellzahl nach 96 Wochen nachweisbar. Dieser positive Effekt zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigt sich auch im Ergebnis der Meta-Analyse nach 60 Wochen (siehe Anhang A).

Zusammenfassend zeigen die beiden Surrogatendpunkte keine eindeutigen Ergebnisse. Während das virologische Ansprechen zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht

unterschiedlich ist, zeigt sich für die CD4-Zellzahl ein Vorteil von EVG/COBI/FTC/TDF bei allerdings hohem Verzerrungspotenzial und geringer Effektstärke. Insgesamt kann aus diesen Daten kein Vor- oder Nachteil von EVG/COBI/FTC/TDF abgeleitet werden. Da zudem Ergebnisse zu den eigentlich patientenrelevanten Endpunkten – AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis) und Tod – vorliegen, werden aus den Ergebnissen zu den Surrogatendpunkten keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen. Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der aus der CD4-Zellzahl einen Beleg für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF bezüglich dieses Endpunktes ist folglich nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtrate unerwünschter Ergebnisse

Der Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ergebnisse ist in Tabelle 13 nur ergänzend dargestellt. Bei fast allen Patienten in beiden Gruppen trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Das Ergebnis dieses Endpunktes ist nicht interpretierbar.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nach 96 Wochen (Studie GS-US-236-0102) statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen (GS-US-236-0102/GS-US-236-0104) bestätigten dieses Ergebnis (siehe Anhang A). Unter Berücksichtigung des niedrigen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt ergibt sich damit ein Beleg für einen größeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF für die Gesamtpopulation. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Der Unterschied geht zu einem bedeutsamen Anteil auf die Differenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zurück: Während unter EVG/COBI/FTC/TDF bei 7,5 % der Patienten schwerwiegende Ereignisse in dieser SOC auftraten, waren es in der EFV/FTC/TDF-Gruppen lediglich 2,8. Der pU führt aus, dass die ungewöhnlich häufig aufgetretenen schweren Infektionen in der Studie GS-US-236-102 medizinisch nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Verbindung gebracht werden können und entsprechend auch vom Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden (Modul 4A, S. 265). Da es sich jedoch um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, ist davon auszugehen, dass sich keine systematischen Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben und resultierende Therapieeffekte kausal auf die Intervention zurückzuführen sind.

Es ist noch darauf hinzuweisen, dass sich dieser Endpunkt zumindest teilweise mit Ergebnissen aus anderen Endpunkt(kategori)en überlappen kann. So werden insbesondere

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse), unter denen in aller Regel schwerwiegende Symptome zu verstehen sind, ggf. auch als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Da bei dem Endpunkt CDC Klasse C Ereignisse jedoch in beiden Gruppen nur ein geringer Anteil an Patienten betroffen war (2,3 % vs. 0,3 %), wurden die Ergebnisse durch die potenzielle Doppelzählung vermutlich nicht substantiell verändert.

Die Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße). Dies hat zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunktes auf Basis der Subgruppen erfolgen. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergeben sich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein Beleg für einen größeren Schaden bei Weißen und ein Hinweis auf einen größeren Schaden bei Nicht-Weißen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.3.2.2.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Beim Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen – weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen. Ein größerer / geringerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab jedoch einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie. Dies hat zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunktes auf Basis der Subgruppen erfolgen. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergab sich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein Beleg für einen geringeren Schaden bei Nicht-Weißen, wohingegen der Therapieeffekt bei den Weißen weiterhin statistisch nicht signifikant war. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.3.2.2.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (GSI Grading Scale)

Bei unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen – weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen. Ein größerer / geringerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Da sich jedoch lediglich ein Effekt geringfügiger Effektstärke zeigt (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen [12]) ist ein Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber EFV/FTC/TDF nicht belegt (siehe Tabelle 15 in Abschnitt

2.3.3.1). Die gepoolten Daten zum Auswertungszeitpunkt 48/60 Wochen zeigen zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis, das zudem mehr als nur geringfügig ist ($KI_0 < 0,9$). Da jedoch der längere Auswertungszeitpunkt im Zusammenhang mit einer lebenslang einzunehmenden Therapie bevorzugt wird und der positive Effekt nach 96 Wochen nur noch geringfügig ist, führt dies nicht zu einem Vorteil zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF. Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF ableitet.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF. Da die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen dieses Ergebnis bestätigen, kann insgesamt ein Beleg für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF abgeleitet werden. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Hautausschläge (präspezifizierte PT-Auswahl)

Hautausschläge traten nach 96 Wochen (Studie GS-US-236-0102) statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF auf. Die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen (GS-US-236-0102/GS-US-236-0104) bestätigten dieses Ergebnis (siehe Anhang A). Unter Berücksichtigung des niedrigen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt ergibt sich damit ein Beleg für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF für die Gesamtpopulation. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie. Dies hat zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunktes auf Basis der Subgruppen erfolgen. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergeben sich für den Hautausschläge ein Beleg für einen geringeren Schaden bei Weißen und ein Hinweis auf einen geringeren Schaden bei Nicht-Weißen. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.3.2.2.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen – weder nach 96 noch nach 48/60 Wochen. Ein größerer / geringerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies widerspricht der Bewertung des pU, der auf Basis einer Meta-Analyse der relevanten Studien nach 48 Wochen einen Hinweis auf einen größeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF ableitet.

Renale Ereignisse (präspezifizierte PT-Auswahl)

Renale Ereignisse traten nach 96 Wochen (Studie GS-US-236-0102) statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF auf. Dieses Ergebnis wurde durch die gepoolten Daten nach 48/60 Wochen nicht bestätigt. Zwar sind bis zu diesem Zeitpunkt ebenfalls bereits mehr renale Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TDF als unter EFV/FTC/TDF aufgetreten (siehe Tabelle 25 in Anhang A), allerdings war das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Dies ist ggf. auf die geringe Ereignisrate zurückzuführen. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF. Dies entspricht der Bewertung durch den pU.

2.3.2.2 Subgruppenanalysen

Um eine mögliche Effektmodifikation zu identifizieren, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorlagen. Vom pU wurden entsprechende Analysen für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte vorgelegt. Subgruppenanalysen zum zusätzlich als relevant eingestuften Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) fehlen folglich und konnten auch aus den vorliegenden Unterlagen nicht nachträglich berechnet werden.

Für die Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen betrachtet:

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

Das vom pU zusätzlich betrachtete Subgruppen-Merkmal Therapieadhärenz ($< 95\%$ / $\geq 95\%$) wurde in der Nutzenbewertung als nicht relevant eingestuft und daher nicht betrachtet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.3).

Es werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab und bei denen es zu statistisch signifikanten Ergebnissen in mindestens einer der Subgruppen kam. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ lieferte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 14: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	EVG/COBI/FTC/ TDF		EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
GS-US-236-0102						
SUEs						
Ethnie					Interaktion: p = 0,132 ^b	
Weißer	214	34 (15,9)	227	16 (7,0)	2,25 [1,28; 3,96]	0,004
Nicht-Weiße ^c	134	22 (16,4)	125	17 (13,6)	1,21 [0,67; 2,16]	0,597
Therapieabbruch wegen UEs						
Ethnie					Interaktion: p = 0,042 ^b	
Weißer	214	14 (6,5)	227	13 (5,7)	1,14 [0,55; 2,37]	0,775
Nicht-Weiße ^c	134	3 (2,2)	125	11 (8,8)	0,25 [0,07; 0,89]	0,021
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Ausgangsviruslast (Kopien/ml)					Interaktion: p = 0,030 ^b	
≤ 100 000	230	134 (58,3)	236	134 (56,8)	1,03 [0,88; 1,20]	0,801
> 100 000	118	77 (65,3)	116	54 (46,6)	1,40 [1,11; 1,77] ^d	0,004
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (Zellen/μl)					Interaktion: p = 0,116 ^b	
≤ 350	155	93 (60,0)	147	68 (46,3)	1,30 [1,04; 1,61] ^e	0,018
> 350	193	118 (61,1)	205	120 (58,5)	1,04 [0,89; 1,23]	0,629
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Geschlecht					Interaktion: p = 0,158 ^b	
Männer	307	93 (30,3)	316	142 (44,9)	0,67 [0,55; 0,83]	< 0,001
Frauen	41	19 (46,3)	36	17 (47,2)	0,98 [0,61; 1,58]	0,997
Hautausschläge						
Ethnie					Interaktion: p = 0,149 ^b	
Weißer	214	47 (22,0)	227	81 (35,7)	0,62 [0,45; 0,84]	0,002
Nicht-Weiße ^c	134	27 (20,1)	125	27 (21,6)	0,93 [0,58; 1,50]	0,806
a: Schätzer, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]) selbst berechnet.						
b: Eigene Berechnung, Heterogenitätstest (Q-Statistik).						
c: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Asiaten, Schwarzen / Patienten afrikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohnern Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen.						
d: Inverser Schätzer 0,71 [0,56, 0,903]; eigene Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung (EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF) zur Ableitung des Zusatznutzen. Da der Effekt nur geringfügig ist (KI ₀ > 0,9; Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen), ist das Ergebnis für den weiteren Verlauf der Nutzenbewertung nicht relevant.						
e: Inverser Schätzer 0,77 [0,62; 0,96]; eigene Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung (EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF) zur Ableitung des Zusatznutzen. Da der Effekt nur geringfügig ist (KI ₀ > 0,9; Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen), ist das Ergebnis für den weiteren Verlauf der Nutzenbewertung nicht relevant.						

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (96 Wochen) (Fortsetzung)

CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to loss of virological response; UE: unerwünschtes Ereignis

Subgruppenmerkmal: Ethnie

Für das Merkmal Ethnie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($p = 0,132$) und Hautausschläge ($p = 0,149$) und ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p = 0,042$) hinsichtlich des Endpunktes Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

Bei dem Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** äußerte sich der Hinweis auf Effektmodifikation derart, dass der statistisch signifikante Effekt in der Gesamtpopulation (größerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF) bei der Subgruppe der Weißen erhalten blieb. Dahingegen war der Effekt in der Gruppe der Nicht-Weißen nicht mehr statistisch signifikant. Zwar zeigte sich in den gepoolten Daten nach 48/60 Wochen kein Hinweis mehr auf eine Interaktion ($p = 0,293$, siehe Tabelle 26 in Anhang A), allerdings zeigte sich auch hier ein Unterschied gleicher Effektrichtung und ähnlicher Größenordnung zwischen Weißen und Nicht-Weißen, sodass die Ergebnisse den Daten nach 96 Wochen nicht widersprachen. Insgesamt kann bei Nicht-Weißen nicht mehr von einem Beleg, sondern nur noch von einem Hinweis auf einen größeren Schaden ausgegangen werden. Das Ausmaß des größeren Schadens für Nicht-Weiße ist dabei nicht quantifizierbar; es kann allerdings höchstens das Ausmaß der Gesamtpopulation (beträchtlich) haben. Bei der Subgruppe der Weißen zeigt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF, sodass hier weiterhin von einem Beleg für einen größeren Schaden auszugehen ist.

Für den Endpunkt **Hautausschläge** zeigte sich ein vergleichbares Szenario: der statistisch signifikante Effekt (geringerer Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF) blieb bei der Gruppe der Weißen erhalten, wohingegen er bei den Nicht-Weißen nicht mehr erhalten blieb. Wie bereits im Fall der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erläutert, führte dies zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit bei den Nicht-Weißen, für die insgesamt nur noch ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF vorliegt. Das Ausmaß des geringeren Schadens für Nicht-Weiße ist dabei nicht quantifizierbar; es kann allerdings höchstens das Ausmaß der Gesamtpopulation (gering) haben und wurde deswegen als gering eingestuft. Für die Gruppe der Weißen ist weiterhin von einem Beleg für einen geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF auszugehen.

Der Beleg für eine Interaktion für den Endpunkt **Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse** äußerte sich derart, dass in der Gruppe der Weißen – wie auch in der Gesamtpopu-

lation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu sehen war. Ein größerer / geringerer Schaden ist folglich für die Gruppe der Weißen nicht belegt. Bei der Gruppe der Nicht-Weißen zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF: Nicht-Weiße brachen die Therapie unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF seltener wegen unerwünschter Ereignisse ab als unter einer Therapie mit EFV/FTC/TDF. Diese Effektmodifikation zeigte sich in einer ähnlichen Größenordnung auch bereits in den gepoolten Daten nach 48/60 Wochen (siehe Tabelle 26 in Anhang A). Insgesamt ist daher von einem Beleg für einen geringeren Schaden im Endpunkt „Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ von EVG/COBI/FTC/TDF in der Gruppe der Nicht-Weißen auszugehen.

Zusammenfassend zeigte sich für mehrere Endpunkte aus dem Bereich Nebenwirkungen ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie. Diese Ergebnisse entsprechen denjenigen des pU, der für die genannten Endpunkten ebenfalls Hinweise auf bzw. einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie sieht. Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden die entsprechenden Subgruppenergebnisse herangezogen.

Weitere Subgruppenmerkmale

Bei den folgenden Subgruppen kam es zwar zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Therapien in mindestens einer Subgruppen, allerdings waren die resultierenden Therapieeffekte in den Subgruppen nur geringfügig bzw. zeigten sich keine konsistenten Ergebnisse über mehrere Endpunkte hinweg.

Krankheitsschwere (CD4-Zellzahl und Ausgangsviruslast)

Für den Endpunkt **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** ergaben sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal CD4-Zellzahl zu Studienbeginn und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ausgangsviruslast. Zwar war dieses Ergebnis bei Patienten mit einer höheren Ausgangsviruslast ($> 100\,000$ Kopien/ml) und einer niedrigeren CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (≤ 350 Zellen/ μ l) auch statistisch signifikant, allerdings war der jeweilige Effekt nur geringfügig ($KI_o > 0,9$) und hat damit die notwendige Relevanzschwelle für Endpunkte der Kategorie „nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen“ nicht überschritten. Die Subgruppenergebnisse werden daher nicht weiter berücksichtigt.

Geschlecht

Beim Endpunkt **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Während der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF bei Männern bestehen blieb (30,3 % vs. 44,9 %), zeigte sich dieser Vorteil bei den Frauen nicht (46,3 % vs. 47,2 %). Der Hinweis auf diese Effektmodifikation zeigte sich auch in den gepoolten Daten nach 48/60 Wochen (siehe Tabelle 26 in Anhang A). Es kann bei Frauen folglich nur von einem Hinweis auf einen

geringeren Schaden von EVG/COBI/FTC/TDF ausgegangen werden. Da sich für das Merkmal Geschlecht keine weiteren Interaktionen zeigten und zudem zwischen den Merkmalen Geschlecht und Ethnie potenzielle Abhängigkeiten bestehen, wurde dieses Subgruppenergebnis nicht weiter berücksichtigt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga [Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin]) auf Endpunktebene dargestellt (Abschnitt 2.3.3.1). Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [12].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar (Abschnitt 2.3.3.2). Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergab für EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga [Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin]) für therapie-naive Patienten folgende Bewertung:

- Hinweis auf einen geringeren Nutzen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C Ereignisse),
- einen Beleg für (Weiße) bzw. Hinweis auf (Nicht-Weiße) einen größeren Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse,
- einen Beleg für einen geringeren Schaden für Nicht-Weiße hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse,
- einen Beleg für einen geringeren Schaden hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems,
- einen Beleg für (Weiße) bzw. Hinweis auf (Nicht-Weiße) einen geringeren Schaden hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Hautausschlägen und
- einen Hinweis auf einen größeren Schaden hinsichtlich des Anteils der Patienten mit renalen Ereignissen.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] ^a ; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamt mortalität	0,3 % vs. 0,6 % Peto-OR 0,52 [0,05; 5,00]; p = 0,597	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis)	2,3 % vs. 0,3 % Peto-OR 4,88 [1,31; 18,16]; p = 0,018 Peto-OR ^d 0,20 [0,06; 0,76] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Symptome / Folgekompli- kationen $KI_o < 0,90$ Geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Keine Daten vorhanden	
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	16,1 % vs. 9,4 % RR 1,72 [1,15; 2,57]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Beleg	
<i>Weißer</i>	15,9 % vs. 7,0 % RR 2,25 [1,28; 3,96]; p = 0,004 RR ^d 0,44 [0,25; 0,78] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen $0,75 < KI_o < 0,90$ Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<i>Nicht-Weißer^e</i>	16,4 % vs. 13,6 % RR 1,21 [0,67; 2,16]; p = 0,597 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen Größerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	4,9 % vs. 6,8 % RR 0,72 [0,39; 1,31]; p = 0,290	
<i>Weißer</i>	6,5 % vs. 5,7 % RR 1,14 [0,55; 2,37]; p = 0,775	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<i>Nicht-Weißer^e</i>	2,2 % vs. 8,8 % RR 0,25 [0,07; 0,897]; p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwer- wiegende/ schwere Nebenwirkungen ^f $0,8 < KI_o < 0,90$ Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	17,5 % vs. 14,5 % RR 1,21 [0,86; 1,70]; p = 0,290	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen	39,7 % vs. 50,9 % RR 0,78 [0,66; 0,92]; p = 0,003	Endpunktkategorie: nicht schwer- wiegende/ schwere Nebenwirkungen $KI_o > 0,90$ Größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] ^a ; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Erkrankungen des Nervensystems	32,2 % vs. 45,2 % RR 0,71 [0,59; 0,86]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen 0,8 < KI _o < 0,90 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Hautausschläge	21,3 % vs. 30,7 % RR 0,69 [0,54; 0,895], p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Beleg	
<i>Weiß</i>	22,0 % vs. 35,7 % RR 0,62 [0,45; 0,84]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Beleg	<i>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen 0,8 < KI_o < 0,90 Geringerer Schaden, Ausmaß: gering</i>
<i>Nicht-Weiß^e</i>	20,1 % vs. 21,6 % RR 0,93 [0,58; 1,50]; p = 0,806 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<i>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen Geringerer Schaden, Ausmaß: gering</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	60,6 % vs. 53,4 % RR 1,14 [0,998; 1,29]; p = 0,055	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Renale Ereignisse	2,0 % vs. 0,3 % Peto-OR 4,60 [1,14; 18,54]; p = 0,032 Peto-OR ^d 0,22 [0,05; 0,88] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen 0,8 < KI _o < 0,90 Größerer Schaden, Ausmaß: gering
<p><i>Kursive Darstellung: Angabe der Effekte für Subgruppen bei denen relevante Hinweise oder Belege für eine Effektmodifikation vorlagen.</i></p> <p>a: Angabe der 96-Wochen-Daten der Studie GS-US-236-0102.</p> <p>b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>d: Eigene Berechnung: umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p> <p>e: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Asiaten, Schwarzen / Patienten afrikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohnern Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen.</p> <p>f: Insgesamt ist aus den vorliegenden Unterlagen nicht ersichtlich, ob es sich bei den Therapieabbrüchen wegen UEs um schwerwiegende Ereignisse handelt. Da jedoch die Effektrichtung für diesen Endpunkt im Vergleich zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umgedreht ist, wurde angenommen, dass der überwiegende Anteil der Ereignisse nicht schwerwiegend ist.</p> <p>g: Obere Grenze des Konfidenzintervalls liegt oberhalb der genannten Schwelle von 0,90.</p> <p>EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall, Peto-OR: Peto Odds Ratio ; RR: relatives Risiko, SD: Standardabweichung, SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, ist in Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellt, aufgeteilt nach den relevanten Subgruppen (Weiße / Nicht-Weiße).

Gesamtaussage für Weiße

Tabelle 16: Weiße – Positive und negative Effekte aus der Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems)	Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikation: AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse])
Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Hautausschläge)	Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUEs)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen: Renale Ereignisse)
CDC: Center for Disease Control and Prevention; EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Effekte für weiße Patienten. Auf der negativen Seite zeigt sich ein Hinweis auf einen auf einen geringeren Nutzen hinsichtlich der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) mit dem Ausmaß „beträchtlich“. Für den Endpunkt schwerwiegende Nebenwirkungen liegt ein Beleg für einen größeren Schaden (ebenfalls Ausmaß „beträchtlich“) vor. Bei den renalen Ereignissen zeigt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden, der ein geringes Ausmaß aufweist.

Belege für positive Effekte von EVG/COBI/FTC/TDF zeigen sich hinsichtlich der Vermeidung nicht schwerer / schwerwiegender Nebenwirkungen (Erkrankungen des Nervensystems und Hautausschläge). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in beiden Fällen als „gering“ einzustufen.

Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass die positiven Effekte, die maximal ein geringes Ausmaß aufweisen und beide der Endpunktkategorie „nichtsichere / schwerwiegende Nebenwirkungen“ zugeordnet werden, die negativen Effekte aufwiegen. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass die negativen Effekte beträchtlichen Ausmaßes aus den Kategorien schwerwiegende / schwere Symptome und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen stammen.

Zusammenfassend ergibt sich für die Gruppe der Weißen ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Gesamtaussage für Nicht-Weiße

Tabelle 17: Nicht-Weiße – Positive und negative Effekte aus der Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Therapieabbruch wegen UEs)	Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikation: AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse])
Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUEs)
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Hautausschläge)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Renale Ereignisse)
CDC: Center for Disease Control and Prevention; EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Effekte für die Gruppe der Nicht-Weißen. Auf der negativen Seite zeigt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen hinsichtlich der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis) mit dem Ausmaß „beträchtlich“. Für den Endpunkt schwerwiegende Nebenwirkungen liegt ein Hinweis auf einen größeren Schaden (ebenfalls Ausmaß „beträchtlich“) vor. Bei den renalen Ereignissen zeigt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden, der ein geringes Ausmaß aufweist.

Positive Effekte von EVG/COBI/FTC/TDF zeigen sich hinsichtlich der Vermeidung nicht schwerwiegender / schwerer Nebenwirkungen (Beleg für einen geringeren Schaden [Erkrankungen des Nervensystems] und Hinweis auf einen geringeren Schaden [Hautausschläge]). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in beiden Fällen als „gering“ einzustufen. Zusätzlich ergab sich für die Gruppe der Nicht-Weißen ein Beleg für einen geringeren Schaden hinsichtlich der Vermeidung von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse mit dem Ausmaß „gering“.

Gegenüber den Weißen zeigt sich damit bei den Nicht-Weißen ein günstigeres Bild für EVG/COBI/FTC/TDF, allerdings weisen die positiven Effekte auch hier maximal ein geringes Ausmaß auf, wohingegen die negativen Effekte im Bereich der schwerwiegenden Symptome / Folgekomplikationen und der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen ein (maximal) beträchtliches Ausmaß aufweisen. Somit ist auch in dieser Subgruppe nicht davon auszugehen, dass die negativen Effekte vollkommen aufgewogen werden.

Zusammenfassend ergibt sich auch für die Gruppe der Nicht-Weißen ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Zusammenfassung

Obwohl für beide relevanten Patientengruppen (Weiße / Nicht-Weiße) die Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Endpunkte leicht divergieren, überwiegen in beiden Gruppen die negativen die positiven Therapieeffekte. Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive Patienten insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF.

Dies weicht von der Feststellung des pU ab, der für therapienaive Patienten einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

GS-US-236-0102

Gilead Sciences. Study GS-US-236-0102: week 48 analysis [unveröffentlicht].

Gilead Sciences. Study GS-US-236-0102: week 96 analysis [unveröffentlicht].

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-naive adults; study GS-US-236-0102; interim week 96 clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Gilead Sciences. Phase 3, randomized, double-blind study to evaluate 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. 10.12.2012 [Zugriff: 06.08.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095796>.

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.

GS-US-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. Study GS-US-236-0104: week 48 analysis [unveröffentlicht].

Gilead Sciences. Study GS-US-236-0104: week 96 analysis [unveröffentlicht].

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 96 interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

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*. 10.12.2012 [Zugriff: 06.08.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869557>.

2.4 Fragestellung B: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil für vorbehandelte Patienten

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu EVG/COBI/FTC/TDF für direkte und indirekte Vergleiche (bis zum 30.04.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherchen für direkte Vergleiche zu EVG/COBI/FTC/TDF (letzte Suche am 08.04.2013)
- Recherche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TDF für direkte Vergleiche (letzte Suche am 09.04.2013)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Raltegravir für indirekte Vergleiche (letzte Suche am 08.04.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Efavirenz, Atazanavir, Raltegravir (letzte Suche am 11.04.2013)

Auf eine Vollständigkeitsprüfung wurde verzichtet, da die eingeschlossenen Studien den Zulassungsstatus nicht abbilden und nicht den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Damit hat der pU keine relevante Studie vorlegt.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.6.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF an vorbehandelten Patienten liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in dieser Fragestellung nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

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

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 zeigt für die Indikationen „therapienaive Patienten“ und „vorbehandelte Patienten“ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 18: EVG/COBI/FTC/TDF – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	therapienaive Patienten	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
B	vorbehandelte Patienten ^a	Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt

a: Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.
 EVG/COBI/FTC/TDF : Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.6.2.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in Modul 4A und 4B jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers.

Das Dossier enthält 2 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (im Folgenden: EVG/COBI/FTC/TDF) gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie, die der pU gemäß den zugelassenen Indikationen wie folgt aufteilt:

- Fragestellung A: EVG/COBI/FTC/TDF zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei erwachsenen Patienten, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind (im Folgenden: **therapienaive Patienten**) und
- Fragestellung B: EVG/COBI/FTC/TDF bei Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind (in Folgenden: **vorbehandelte Patienten**)

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 2 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.6.2 (Fragestellung A: therapienaive Patienten) und 2.6.3 (Fragestellung B: vorbehandelte Patienten).

2.6.2 Kommentar zur Fragestellung A: therapienaive Patienten

2.6.2.1 Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) sowie in Modul 4 (Abschnitt 4.2.1 und Abschnitt 4.2.2) des Dossiers.

Zulassungsstatus von EVG/COBI/FTC/TDF

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TDF bei Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 zeigt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die vom pU benannte Vergleichstherapie für therapienaive Patienten.

Tabelle 19: Zweckmäßige Vergleichstherapie zu EVG/COBI/FTC/TDF – Festlegung des G-BA und Angaben des pU

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
therapienaive Patienten	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Ausgewählte Vergleichstherapie des pU für die Nutzenbewertung (Modul 4A): <ul style="list-style-type: none"> ▪ NNRTI (Efavirenz) + 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil) Zusätzliche Vergleichstherapien, für die der pU keine Daten in Modul 4A vorgelegt hat: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Geboosterte PI (Atazanavir oder Darunavir, jeweils geboostert mit Ritonavir) + 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil) und ▪ INI (Raltegravir) + 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitoren; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitoren;		

Der pU hat in Abschnitt 3.1 des Dossiers mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien vorgeschlagen:

- 1 NNRTI (Efavirenz) + 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil) und
- Geboosterte PI (Atazanavir oder Darunavir, jeweils geboostert mit Ritonavir) + 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil) und
- INI (Raltegravir) + 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil)

Der G-BA hat Efavirenz in Kombination mit 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Tenofovir und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Eine der vom pU vorgeschlagenen Vergleichstherapien wurde damit auch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. In der Nutzenbewertung folgt der pU der Festlegung des G-BA und präsentiert in Modul 4A Daten gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Emtricitabin (im Folgenden: EFV/FTC/TDF). In Abschnitt 4.2.1 (Fragestellung) und Abschnitt 4.2.2 des Dossiers (Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung) gibt der pU explizit an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Er schließt darüber hinaus andere Vergleichstherapien ausdrücklich aus der Nutzenbewertung aus (Modul 4A, Tabelle 4-2, S. 34).

Entgegen dem Vorgehen in Modul 4A stellt der pU in Abschnitt 3.1.2 des Dossiers dar, dass er eine Ausweitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 der weiteren zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Nutzenbewertung nicht weiter kommentiert.

Zusammenfassend wurde für die Bewertung des Zusatznutzens die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zugrunde gelegt (Efavirenz in Kombination mit 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [Tenofovir und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin]).

2.6.2.2 Fragestellung und Einschlusskriterien (Fragestellung A)

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF bei nicht antiretroviral vorbehandelten, erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-Infektion im Vergleich zur Substanzkombination aus EFV/FTC/TDF zu bewerten. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen vor.

Der vom pU genannten Fragestellung wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Population

Gemäß Fachinformation von EVG/COBI/FTC/TDF sind bestimmte Patientengruppen von der Anwendung ausgeschlossen [3]. So wird EVG/COBI/FTC/TDF beispielsweise bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/min nicht empfohlen bzw. sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 90 ml/min keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet werden, außer wenn EVG/COBI/FTC/TDF, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt. Zu diesen Einschränkungen macht der pU selbst keine Angaben.

Vergleichstherapie

Der pU benennt EFV/FTC/TDF in Form des Single-Tablet-Regimes (STR) als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt somit hinsichtlich der ausgewählten Substanzen der Festlegung des G-BA. Die Argumentation zur Ausweitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um weitere antiretrovirale Wirkstoffklassen wird nicht kommentiert, da der pU für die Nutzenbewertung der Festlegung des G-BA folgt (siehe Abschnitt 2.6.2.1).

Darüber hinaus weist der pU darauf hin, dass die fixe Wirkstoffkombination von EFV/FTC/TDF nicht für die relevante Population (therapienaive Patienten) zugelassen ist [4]. Dies stellt allerdings für die Nutzenbewertung kein Problem dar, da die entsprechenden Einzelsubstanzen jeweils eine Zulassung auch für terapienaive Patienten haben [5,6]. Der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung erfolgt aufgrund der jeweiligen Wirkstoffe und deren Dosierungen. Der Einschränkung auf das STR in der

Nutzenbewertung wurde nicht gefolgt. Es können ebenfalls Studien mit den Einzelsubstanzen in freier Kombination in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

Endpunkte

Der pU führt verschiedene Endpunkte, darunter auch mehrere Surrogatendpunkte, auf. Endpunkte aus der Kategorie Lebensqualität werden vom pU nicht aufgeführt, obwohl sie in der untersuchten Indikation von Bedeutung sind und wichtige Aussagen zum Zusatznutzen erlauben.

Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der vom pU präsentierten Endpunkte unter Einbeziehung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität ist Abschnitt 2.6.2.5.3 der vorliegenden Bewertung 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 als sinnvoll erachtet, sofern diese Auswertung nicht durch zu viele Studienabbrecher maßgeblich verzerrt ist. Ergänzend können auch frühere Auswertungszeitpunkte in die Bewertung eingehen, um die Konsistenz der Ergebnisse zu bewerten und somit die Ergebnissicherheit besser beurteilen zu können. Dieses Vorgehen deckt sich auch mit den Empfehlungen der Zulassungsbehörde: Gemäß der Einschätzung der EMA reicht zwar eine Studiendauer von 48 Wochen aus, um eine Nichtunterlegenheit bezüglich des virologischen Ansprechens gegenüber einem geeignetem Komparator zu zeigen, nichtsdestotrotz empfiehlt die EMA jedoch die Erhebung von Langzeitdaten (> 2 Jahre), um die Wirksamkeit und Sicherheit auch über einen längeren Zeitraum besser beurteilen zu können [13].

2.6.2.3 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A)

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14, inklusive CONSORT-Flowchart [14]). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die jeweils untersuchte Studienpopulation anhand von demografischen Charakteristika und weiteren, den Krankheitsstatus darstellenden Charakteristika zu beschreiben. Die ausgewählten Charakteristika sind insgesamt ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Endpunkte

Der pU gibt an, die Bewertung der Einzelstudien anhand von patientenrelevanten Endpunkten durchzuführen. Er trifft eine diesbezüglich eine Vorauswahl und begründet die Relevanz der ausgewählten Endpunkte ausführlich.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in den Abschnitten 2.6.2.5.3 sowie 2.6.2.10.4 beschrieben.

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 4A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Der pU verwendet für binäre Endpunkte als Effektmaß das Odds Ratio. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf dem Effektmaß relatives Risiko. Daher werden sämtliche statistischen Analysen inklusive Subgruppenanalysen (Effektschätzer, Konfidenzintervalle, p-Werte, Heterogenitätstests) für binäre Endpunkte unter Verwendung des relativen Risikos neu berechnet. Davon betroffen sind auch die Interaktionstests bei den Subgruppenanalysen. Bei sehr geringen Ereignisraten (bei Ereigniszahlen von ≤ 1 % in mindestens einer Zelle) wurde das Peto-OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik kann weitestgehend gefolgt werden.

Der pU gibt an, primär die Resultate aus ITT-Analysen in Meta-Analysen zu kombinieren. Für den Surrogatendpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl zieht er zur Auswertung jedoch nur diejenigen Patienten heran, für die auch zu dem entsprechenden Auswertungszeitpunkt Ergebnisse vorliegen. Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Für die Studie GS-US-236-0102 liegen im Studienbericht Ergebnisse aus einer LOCF-Auswertung der ITT-Population vor. Diese wird, soweit verfügbar, herangezogen (für die Subgruppenauswertungen liegen keine LOCF-Auswertungen im Studienbericht vor).

Für die beiden für diese Nutzenbewertung verfügbaren Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 liegen verschiedene Auswertungszeitpunkte vor. Der pU kombiniert die Ergebnisse der Studien in Meta-Analysen ausschließlich für gleiche Auswertungszeitpunkte (48 bzw. 60 Wochen). Obwohl der primär geplante Auswertungszeitpunkt der Studie GS-US-236-0104 die Woche 48 ist, liegen Ergebnisse aus der randomisierten Phase der Studie bis zu Woche 60 vor. Ein längerer Beobachtungszeitraum ist in der Regel zu bevorzugen, daher werden für die Studie GS-US-236-0104 primär die Ergebnisse zu Woche 60 herangezogen. Diese Ergebnisse werden mit den Ergebnissen zu Woche 48 (falls verfügbar auch Woche 60) der Studie GS-US-236-0102 in einer Meta-Analyse gepoolt. Die Kombination der leicht unterschiedlichen Beobachtungszeiten wird dabei nicht als problematisch angesehen. Die Ergebnisse der Studie GS-US-236-0102 zur Woche 96 werden nicht mit der Studie GS-US-236-0104 kombiniert und separat berücksichtigt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren und zur Analyse der Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppen eingesetzt wurde. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Der pU führt folgende Subgruppenmerkmale auf, die er auf Effektmodifikation untersucht:

- Alter (< 40 / ≥ 40 Jahre)
- Geschlecht
- Ausgangsviruslast (≤ 100 000 / > 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml)
- CD4-Zellzahl zu Studienbeginn (≤ 350 / > 350 Zellen/μl)

- Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße)
- Therapieadhärenz (< 95 % / ≥ 95 %)

In der Dossierbewertung wurde gemäß den gesetzlichen Vorgaben eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Geschlecht untersucht. Die Krankheitsschwere geht über die beiden Merkmale Ausgangsviruslast und CD4-Zellzahl zu Studienbeginn in die Bewertung ein. Die vom pU präsentierten Trennwerte waren dabei jeweils a priori definiert und entsprechen den in der Indikation gängigen Werten [13,15]. Die zusätzliche Betrachtung der Ethnie (Weiße / Nicht-Weiße) wird vom pU mit zu erwartenden Effektunterschieden im Hinblick auf die Herkunft begründet [16-18]. Da sich die in der Vergangenheit gezeigten Effektmodifikationen jedoch hauptsächlich bei Patienten schwarzafrikanischen Ursprungs zeigten, wäre ggf. eine separate Betrachtung dieser Patientengruppe sinnvoll gewesen. Das Merkmal Ethnie wurde dennoch für die Dossierbewertung als relevant erachtet, da die Subgruppe der „Nicht-Weißen“ größtenteils aus Patienten schwarzafrikanischer Herkunft besteht (mindestens 76 %) und etwaige Effektmodifikationen auch bei Betrachtung der Gruppe der „Nicht-Weißen“ zu sehen sein sollten. Entgegen dem Vorgehen des pU werden allerdings die Subgruppenergebnisse zum Merkmal Therapieadhärenz (< 95 % / ≥ 95 %) in der Nutzenbewertung weder betrachtet noch ergänzend dargestellt. Bei diesem Merkmal handelt es sich nicht um ein Patientencharakteristikum, das zu Beginn der Studie erhoben wurde. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgt erst am Ende der Studie und kann damit möglicherweise durch weitere Faktoren (wie die Intervention selbst) beeinflusst werden. Somit ist die durch die Randomisierung sichergestellte Strukturgleichheit nicht mehr gegeben. Der pU selbst schätzt die Aussagekraft als niedrig ein (Modul 4A, S 139) und begründet weder den Einschluss dieser zusätzlichen Subgruppenanalyse, noch macht er ausreichende Angaben zu dem gewählten Trennwert (< 95 % / ≥ 95 %).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 2.3.2.2 dargestellt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.4.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste 7 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, von denen er 2 Studien für die vorliegende Fragestellung als relevant erachtet (GS-US-236-102 und GS-US-236-104).

Es ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu EVG/COBI/FTC/TDF war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suche in dem Studienregister ClinicalTrials.gov in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat die Suche mit mehreren AND-Verknüpfungen stark eingeschränkt. Ein Suchblock besteht dabei alleine aus dem Begriff „naive“, hierbei bestehen Zweifel, ob eine Suche mit diesem Begriff die Fragestellung adäquat umsetzt.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu EVG/COBI/FTC/TDF identifiziert.

2.6.2.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU besteht aus 2 RCTs (GS-US-236-102 und GS-US-236-104). Diese zieht er für die Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (EFV/FTC/TDF) bei therapienaiven Patienten heran. Der Studienpool für die Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TDF stimmt mit demjenigen des pU überein. Da in beiden eingeschlossenen Studien ausschließlich therapienaive Patienten eingeschlossen wurden und diese auch weitgehend zulassungskonform behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.3.2 zur Kommentierung der Kreatinin-Clearance), wurde jeweils die komplette Studienpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.6.2.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung A)

2.6.2.5.1 Studiendesign und Population

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

Der pU stellt das Studiendesign und die Patientencharakteristika der beiden Studien dar, die er für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF bei therapienaiven Patienten einschließt (GS-US-236-102 und GS-US-236-104). Die diesbezüglichen Angaben sind umfassend und nachvollziehbar. Da beide Studien ausschließlich antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten einschließen, ist prinzipiell jeweils die komplette Studienpopulation zur Beantwortung der Fragestellung nach dem Zusatznutzen für therapienaive Patienten relevant.

2.6.2.5.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung kann gefolgt werden.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird im Folgenden nur für die Endpunkte kommentiert, für die die Bewertung von derjenigen des pU abweicht. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Surrogatendpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl für die Studie GS-US-236-0102 für alle Auswertzeitpunkte als niedrig. Dieser Bewertung kann nur für den Zeitpunkt von 48 Wochen gefolgt werden. In der Auswertung der 96 Wochen-Ergebnisse wurde ein relevanter Anteil der randomisierten Patienten (> 10 %)

dieser Studie nicht berücksichtigt bzw. die Werte anhand der LOCF-Methode ersetzt. Eine Abschätzung der Richtung einer möglichen Verzerrung ist nicht möglich. Das Ergebnis der Studie GS-US-236-0102 wird daher für den Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt von 96 Wochen entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für die Studie GS-US-236-0104 bewertet der pU das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Hautausschläge und renale Ereignisse als hoch, da diese in der Studie nicht präspezifiziert waren. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse für die Endpunkte Hautausschläge und renale Ereignisse wurden entgegen der Bewertung des pU als potenziell niedrig verzerrt eingestuft, da diese Endpunkte für Studie GS-US-236-0102 präspezifiziert waren und die Operationalisierung für Studie GS-US-236-0104 nicht davon abweicht.

Der pU präsentiert in Modul 4A keine Ergebnisse für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignis) und bewertet dementsprechend auch nicht das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt. Da der Endpunkt aber als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt 2.6.2.5.3), wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet.

2.6.2.5.3 Ergebnisse

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

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Wie in den Abschnitten 2.6.2.2 beschrieben, wurden einige Endpunkte, die im Dossier beschrieben werden, bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU stellt unter diesem Endpunkt die Anzahl der verstorbenen Patienten im jeweiligen Behandlungszeitraum dar (Zeitraum zwischen erster und letzter Behandlungsdosis + 30 Tage). Dieses Vorgehen ist adäquat.

Morbidität

- Virologisches Ansprechen (TLOVR [Time to Loss of Virologic Response]): eingeschlossen (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.2.10.4). Der Surrogatendpunkt wurde allerdings in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt, da Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse]) vorlagen und bewertet wurden.

Der pU legt mehrere Auswertungen des virologischen Ansprechens (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) in seinem Dossier vor (Snapshot-Algorithmus, TLOVR-

Algorithmus, Missing=Failure, Missing/ART-Switch=Failure, Missing=Excluded). Die jeweiligen Auswertungsarten unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten und der Definition des virologischen Ansprechens bzw. Versagens. Die FDA empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie zur Entwicklung antiretroviraler Medikamente mittlerweile den Snapshot-Algorithmus, da dieser weniger kompliziert ist und gegenüber dem TLOVR-Algorithmus nicht zu wesentlich abweichenden Ergebnissen führt [19]. Für die Nutzenbewertung wurde dennoch die Auswertung gemäß TLOVR-Algorithmus gewählt. Es handelt sich hierbei um die ursprünglich in der Studie GS-US-236-102 geplante primäre Analyse. Darüber hinaus wird durch den TLOVR-Algorithmus zumindest teilweise auch das Aufrechterhalten des virologischen Ansprechens abgebildet, da ein Patient nur als Responder gewertet wird, wenn ein einmal erreichtes Ansprechen bis zum Auswertungszeitpunkt der Studie aufrechterhalten wird. Zusätzlich präsentiert der pU Ergebnisse zum „virologischen Versagen aufgrund Wirksamkeit“, ohne diese in seine Bewertung einfließen zu lassen. Der pU geht davon aus, dass der Endpunkt virologisches Versagen hinreichend durch den Endpunkt virologisches Ansprechen abgedeckt ist. Diesem Vorgehen wurde in der Nutzenbewertung gefolgt.

- Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens: nicht eingeschlossen
Der pU legt keine ausreichenden Unterlagen zum Nachweis der Validität des Surrogatendpunktes vor (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.2.10.4).
- Veränderung der CD4-Zellzahl: eingeschlossen (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.2.10.4). Der Surrogatendpunkt wurde allerdings in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt, da Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse]) vorlagen und bewertet wurden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass in den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden. Angesichts des Stellenwerts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der untersuchten Indikation stellt das einen klaren Mangel dar. Information zu diesem Endpunkt wären insbesondere wichtig, um besser beurteilen zu können, inwiefern sich Vor- oder Nachteile bei weiteren Endpunkten (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrischer Ereignisse oder Hautausschläge) tatsächlich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken.

Nebenwirkungen

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

- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: eingeschlossen
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (GSI Grading Scale): eingeschlossen
Die schweren UEs (Grad 3-4) überlappen sich teilweise mit anderen Auswertungen der Nebenwirkungen (SUEs, SOC-Auswertungen). Eine zusätzliche Betrachtung wird dennoch als sinnvoll erachtet, da die schweren UEs (erfasst durch die Grade 3-4 der vom pU gewählten Skala) die Patienten definitionsgemäß besonders beeinträchtigen und damit patientenrelevant sind. Die Operationalisierung ist allerdings unklar: Zwar zieht der pU für seine Auswertung eine im Studienprotokoll präspezifizierte Skala heran (GSI Grading Scale), diese weicht allerdings an einigen Stellen von der in der Indikation üblichen Skala zur Erfassung der Schweregrade der unerwünschten Ereignisse (gemäß DAIDS [20]) ab. Eine Begründung für das Abweichen wäre an dieser Stelle wünschenswert.
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC): eingeschlossen
Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Schlaflosigkeit, Alpträume) werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet [5]. Sie stellen für den Patienten eine spürbare Symptomatik dar und werden deswegen in der Bewertung berücksichtigt.
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC): eingeschlossen
Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen) werden sehr häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs (insbesondere unter Efavirenz) beobachtet [5]. Sie stellen für den Patienten eine spürbare Symptomatik dar und werden deswegen in der Bewertung berücksichtigt.
- Neurologische und psychiatrische Ereignisse (vom pU präspezifizierte Gruppe von PTs): nicht eingeschlossen
Der Endpunkt neurologische und psychiatrische Ereignisse wird bereits durch die beiden Operationalisierungen psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) adäquat abgebildet. Eine getrennte Betrachtung der beiden Konzepte erscheint in der vorliegenden Indikation sinnvoll, sodass die jeweilige Einzel-Auswertung bevorzugt wird.
- Hautausschläge (vom pU präspezifizierte Gruppe von PTs): eingeschlossen
Hautausschläge (z. B. Exantheme) werden sehr häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs beobachtet [5]. Sie stellen für den Patienten eine spürbare Symptomatik dar und werden deswegen in der Bewertung berücksichtigt.
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: nicht eingeschlossen
Der Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (SOC) wird bereits durch eine andere Operationalisierung (Hautausschläge) in der Nutzenbewertung betrachtet, die das zu untersuchende Konzept spezifischer abbildet.
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC): eingeschlossen
Gastrointestinale Nebenwirkungen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen in der Indikation und sind einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch [21,22]. Sie

werden daher als patientenrelevant eingestuft und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt.

- **Renale Ereignisse (vom pU präspezifizierte Gruppe von PTs): eingeschlossen**
Im Zusammenhang mit der Einnahme von TDF kann es in der klinischen Praxis zu schweren renalen Nebenwirkungen kommen (z. B. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, proximale Tubulopathie einschließlich Fanconi Syndrom [23]). Zwar ist TDF sowohl im Interventions- als auch im Komparator-Arm enthalten, da jedoch unklar ist, ob die Nephrotoxizität von TDF in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat möglicherweise verstärkt wird, wird der Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen.
- **Knochenfrakturen (vom pU präspezifizierte Gruppe von PTs): nicht eingeschlossen**
Die „Wirkung auf die Knochen“ wird zwar sowohl in der Fachinformation zu EVG/COBI/FTC/TDF [3] als auch in der Fachinformation zu EFV/FTC/TDF [4] aufgeführt, dies geht allerdings insbesondere auf die in einer RCT beobachteten Eigenschaft von TDF zurück, die Knochenmineraldichte leicht abzusinken [24]. Dies äußerte sich allerdings in der Studie nicht in einem erhöhten Frakturrisiko und es gab auch keine Anzeichen auf klinisch relevante Knochenanomalien nach 144 Wochen, sodass der Warnhinweis lediglich auf einen leicht veränderten Laborparameter (Knochenmineraldichte) zurückgeht und nicht auf ein direkt patientenrelevantes Ereignis. Eine gesonderte Betrachtung der Knochenfrakturen erscheint vor diesem Hintergrund in der Nutzenbewertung nicht notwendig.
- **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC): nicht eingeschlossen**
Zwar kommen Ereignisse aus dieser SOC im Zusammenhang mit der Behandlung häufig vor (insbesondere der PT Fatigue), allerdings sind damit keine speziellen Risiken verbunden, die sich beispielsweise als Warnhinweise in der jeweiligen Fachinformation wiederfinden würden. Auch sind die entsprechenden PTs selten schwerwiegend. Eine gesonderte Betrachtung der SOC erscheint daher nicht notwendig.

Zusätzlich eingeschlossene Endpunkte

Zusätzlich zu den in Modul 4A des Dossiers dargestellten Endpunkten wurde der folgende patientenrelevante Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

Morbidität

- **AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)**
Die Erfassung dieses Endpunktes dient dazu, das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche abzubilden [25]. Er setzt sich 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 niedrige CD4-Zellzahl (z. B. < 200 Zellen/ μ l) ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes. Da die CD4-Zellzahl in der Nutzenbewertung

jedoch als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft wurde, ist dieser Laborparameter als auszuwertender Bestandteil des Endpunktes akzeptabel. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in diesem Endpunkt zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant. Auch die EMA empfiehlt ergänzend zu den in der vorliegenden Indikation etablierten Surrogatparametern (Viruslast, CD4-Zellzahl) die Erhebung krankheitsspezifischer klinischer Ereignisse und hält dabei die CDC-Klassifizierung für geeignet [13].

Kommentar zu den gewählten Auswertungszeitpunkten

Für die beiden in der Nutzenbewertung vorgelegten Studien GS-US-236-102 und GS-US-236-104 liegen verschiedene Auswertungszeitpunkte vor:

- zu Woche 48 waren Daten aus beiden Studien verfügbar (GS-US-236-102 und GS-US-236-104),
- zu Woche 60 lagen ausschließlich Daten aus der Studie GS-US-236-104 vor, da die kontrollierte Phase nur bis zur Woche 60 andauerte (Ausnahme: für den Endpunkt CD4-Zellzahl lagen für die Studie GS-US-236-102 auch die Ergebnisse nach 60 Wochen vor),
- zu Woche 96 lagen ausschließlich Daten zur Studie GS-US-236-102 vor,
- Daten zum Auswertungszeitpunkt Woche 192 (Studie GS-US-236-0102) lagen für die vorliegende Dossierbewertung noch nicht vor.

Wie in Abschnitt 2.6.2.2 dargelegt, wird die primäre Betrachtung von Langzeitdaten als sinnvoll erachtet, sofern die Auswertung nicht durch zu viele Studienabbrecher maßgeblich verzerrt ist. Langzeitdaten nach 96 Wochen lagen nur für die im Verhältnis zur Studie GS-US-236-104 deutlich größere Studie GS-US-236-102 vor, die daher primär zur Bestimmung der Zusatznutzens herangezogen wurden. Ergänzend wurde allerdings auch der frühere Auswertungszeitpunkt betrachtet, um die Konsistenz der Ergebnisse zu überprüfen und somit ggf. die Ergebnissicherheit erhöhen zu können (z. B. von einem Hinweis zu einem Beleg). Zu diesem Zweck wurde eine Meta-Analyse der Studien GS-US-236-102 (48 Wochen) und GS-US-236-104 (60 Wochen) durchgeführt³. Da die Auswertungszeitpunkte 48 und 60 Wochen im Zusammenhang mit einer Langzeitbehandlung als hinreichend ähnlich betrachtet werden, ist ein Poolen dieser beiden unterschiedlichen Zeitpunkte inhaltlich vertretbar. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind in Anhang A (Tabelle 25 und Tabelle 26) zu finden.

³ Ausnahme: aus Gründen der Datenverfügbarkeit wurden für beide Studien beim Virologischen Ansprechen die Ergebnisse nach 48 Wochen und für den Endpunkt CD4-Zellzahl die Ergebnisse nach 60 Wochen in einer Meta-Analyse gepoolt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Wie in Abschnitt 2.6.2.3 dargelegt, ergibt sich die Anforderung, die Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen zu den als relevant erachteten Merkmalen (Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere [Ausgangsviruslast, CD4-Zellzahl zu Studienbeginn] und Ethnie) für alle eingeschlossenen Endpunkte zu prüfen.

In Analogie zu der Auswertung der Gesamtpopulation wurden zur Bewertung der Subgruppenergebnisse primär die Daten der Studie GS-US-236-102 nach 96 Wochen herangezogen. Zeigte sich dabei ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Interaktion, wurden ergänzend die gepoolten Daten zum früheren Auswertungszeitpunkt (48 bzw. 60 Wochen) betrachtet, um die Konsistenz der Ergebnisse beurteilen zu können. Für die Konsistenz wurde dabei die Übereinstimmung der Effektrichtung in den Subgruppen überprüft. Die dazugehörigen Analysen werden in Anhang A (Tabelle 26) dargestellt.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

2.6.2.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A)

2.6.2.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagesicherheit der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können die Kategorien Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen

werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, die zur Ableitung dieser Kategorien angewendet werden, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [26].

Der pU schätzt die Aussagesicherheit der beiden eingeschlossenen Studien (GS-US-236-102 und GS-US-236-104) aufgrund der Evidenzstufe 1b, des niedrigen Verzerrungspotenzials und der Validität und Relevanz der eingeschlossenen Endpunkte als hoch aussagekräftig ein. Infolgedessen leitet der pU auf Basis der vorgelegten Ergebnisse Belege für einen Zusatznutzen ab. Dieser Einschätzung wurde in der Nutzenbewertung nur bedingt gefolgt. Die beiden vorgelegten Studien werden zwar insgesamt als aussagekräftig eingeschätzt und mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet, allerdings liegt für den primären Auswertungszeitpunkt (96 Wochen) nur eine Studie vor, sodass für diesen Zeitpunkt (maximal) Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Bestätigen die gepoolten Ergebnisse des früheren Auswertungszeitpunktes (48/60 Wochen) diese Daten, kann die Ergebnissicherheit jedoch heraufgestuft werden (z. B. von einem Hinweis auf einen Beleg).

Zudem weicht die Einschätzung des pU hinsichtlich des Verzerrungspotenzials bei einzelnen Endpunkten von derjenigen in der Nutzenbewertung ab (siehe Abschnitt 2.3.2), sodass die Aussagesicherheit jeweils endpunktspezifisch zu betrachten ist.

2.6.2.9.2 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 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht für die therapienaiven Patienten einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Dies begründet der pU insbesondere damit, dass EVG/COBI/FTC/TDF bei gleichwertiger Wirksamkeit eine vom Nebenwirkungsprofil bessere Behandlungsoption im Vergleich zu EFV/FTC/TDF darstelle.

Aus den vorangegangenen Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (insbesondere Abschnitt 2.6.2.5.3) ergeben sich folgende Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens für die vorliegende Bewertung:

- Primär wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse nach 96 Wochen (Studie GS-US-236-102) herangezogen, da in der Indikation der längere Beobachtungszeitpunkt bevorzugt wird. Da für diesen Zeitpunkt nur eine Studie vorliegt, werden folglich primär höchstens Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet. Bei Bestätigung der Ergebnisse durch die Meta-Analyse nach 48/60 Wochen kann die Ergebnissicherheit heraufgestuft werden (z. B. von Hinweis auf Beleg).

- Es wurden in die vorliegende Bewertung nur ein Teil der vom pU bewerteten Endpunkte eingeschlossen und zusätzlich ein weiterer Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse]) betrachtet.
- Die ausreichend validen Surrogatendpunkte Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl werden lediglich ergänzend dargestellt, da auch Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) vorliegen.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF ist Abschnitt 2.3.3 der Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A)

2.6.2.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

2.6.2.10.3 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.

2.6.2.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4A (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Der pU äußert sich in diesem Abschnitt zu 3 Surrogatendpunkten. Die vorgelegte Datenlage wird in Tabelle 20 zusammenfassend dargestellt und bewertet.

Tabelle 20: Datenlage zur Validität der Surrogatendpunkte im Dossier und Einschätzung des IQWiG

Surrogatendpunkte	Patientenrelevanter Endpunkt, der gemäß pU ersetzt werden soll	Im Dossier zitierte Literatur	Einschätzung des IQWiG
Virologisches Ansprechen	„AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“	Nutzenbewertung von Rilpivirin [9]	Ausreichend valider Surrogatendpunkt für den Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens	„AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“	Bae 2011 [27] Benzie 2007 [28] Deutsch-österreichische Leitlinie [15] El-Sadr 2006 [29] EMA-Guideline [13] Juday 2011 [30] Llibre 2011[31] Mellors 1997 [32] Mocroft 2003 [33] Smith 2009 [34]	Alternative Operationalisierung der Viruslast (ggf. anderes Konzept mit fehlender Validierung), keine zusätzliche Betrachtung
Veränderung der CD4-Zellzahl	„immunologischer Status“	G-BA 2004 [35] EMA-Guideline [13] Marschner 1998 [36] Hill 1998 [10]	Ausreichend valider Surrogatendpunkt für den Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU pharmazeutischer Unternehmer;			

Virologisches Ansprechen

Zum Nachweis der Validität des virologischen Ansprechens beruft sich der pU auf die Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung von Rilpivirin [9], 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 entsprechenden Dossierbewertung wurde die Validität der Viruslast als ausreichend valider Surrogatendpunkt ausführlich diskutiert.

Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens

Zum Nachweis der ausreichenden Validität der Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ zieht der pU mehrere Publikationen heran [13,15,27-34]. Auf Basis dieser Arbeiten ist eine klare Validität des Surrogats nicht gezeigt. Insgesamt ist für die Bewertung festzuhalten, dass es unklar ist, ob es sich bei der Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens lediglich um eine weitere Operationalisierung des Surrogatendpunktes Viruslast handelt oder ob zusätzlich weitere Konzepte bzw. Eigenschaften im Wirksamkeitsprofil (z. B. Resistenzbildung, Adhärenzprobleme) abgebildet werden sollen. Handelt es sich lediglich um eine weitere Operationalisierung, so wäre dieser

Endpunkt bereits ausreichend im Endpunkt Virologisches Ansprechen abgebildet. Handelt es sich jedoch um ein anderes Konzept im Vergleich zu der Änderung der Viruslast, so ist für diesen Endpunkt keine ausreichende Validität als Surrogatendpunkt gezeigt. Die Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens wurde folglich in der Nutzenbewertung nicht (zusätzlich) berücksichtigt.

CD4-Zellzahl

Die CD4-Zellzahl sieht der pU als validen Surrogatendpunkt für den immunologischen Status an und zitiert verschiedene Quellen, um seine Aussage zu untermauern [10,13,35,36]. Für die Bewertung ist festzuhalten, dass auch der immunologische Status ein Surrogatendpunkt für den eigentlich patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ist. Sowohl der G-BA als auch die EMA empfehlen zwar die Erhebung der CD4-Zellzahl innerhalb von Studien, da sie dies als ein etabliertes und bewährtes Maß zur Bewertung des Krankheitsverlaufs sehen, es finden sich aber keine expliziten Aussagen zur Validität des Surrogatparameters [13,35]. Ebenso wenig ist die vom pU vorgelegte Arbeit von Marschner 1998 geeignet, die klare Validität der CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkt zu belegen, da in dieser Studie lediglich die Eignung der CD4-Zellzahl als prognostischer Marker untersucht wurde [36]. Eine klare Validität setzt voraus, dass anhand der Stärke des Effekts einer Intervention auf das Surrogat (hier: CD4-Zellzahl) valide Aussagen zur Stärke des Effekts einer Intervention auf den patientenrelevanten Endpunkt (hier: AIDS-definierende Erkrankungen / Tod) ableitbar sind (Quantifizierbarkeit). Eine fundierte wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dieser Frage findet sich in einer Arbeit von Michael D. Hughes 2005 [11], die auch die vom pU zitierte Meta-Analyse von Hill et al. 1998 [10] einschließt. Dort ist die Vorhersagefähigkeit von Effekten bezüglich der CD4-Zellzahl auf Effekte bezüglich des kombinierten Endpunktes „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dargestellt. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation auf Effektebene, sodass auch die CD4-Zellzahl als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft werden kann. Da jedoch in den eingeschlossenen Meta-Analysen die Variabilität zwischen den Einzelstudienresultaten für den Zusammenhang der beiden Endpunkte – trotz des statistisch signifikanten Zusammenhangs – sehr hoch ist, ist eine Quantifizierung des Effektes auch bei diesem Surrogatendpunkt nicht möglich.

Zusammenfassung

Zusammenfassend stellen das Virologische Ansprechen und die CD4-Zellzahl ausreichend valide Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dar. Da jedoch Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt (AIDS-definierende Ereignisse [CDC Klasse C Ereignisse]) vorlagen und bewertet wurden, wurden die Ergebnisse zu den Surrogatendpunkten in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

2.6.3 Kommentar zur Fragestellung B: vorbehandelte Patienten

2.6.3.1 Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) sowie in Modul 4 (Abschnitt 4.2.1 und Abschnitt 4.2.2) des Dossiers.

Zulassungsstatus von EVG/COBI/FTC/TDF

Die Fragestellung B bezieht sich auf die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TDF bei Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind.

Gemäß der Interpretation des pU und bestätigt durch eine Anfrage an das BfArM sind darunter vorbehandelte Patienten ohne die aufgeführten Mutationen zu verstehen [37].

Tabelle 21 zeigt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die vom pU benannte Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten.

Tabelle 21: Zweckmäßige Vergleichstherapie zu EVG/COBI/FTC/TDF – Festlegung des G-BA und Angaben des pU

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
vorbehandelte Patienten ^a	Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.	Vergleichstherapie des pU gemäß Modul 3B, Abschnitt 3.1 des Dossiers: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pU folgt dem G-BA im Wortlaut Vergleichstherapie des pU gemäß Modul 4B, Abschnitt 4.2.1 sowie 4.2.2 des Dossiers: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EFV/FTC/TDF ▪ ATV/r+FTC/TDF ▪ RAL+FTC/TDF
<p>a: Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind.</p> <p>ATV/r: Ritonavir-geboostertes Atazanavir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitoren; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAL: Raltegravir; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA in Abschnitt 3.1 des Dossiers und benennt folgende Vergleichstherapie:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individualisierte antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens

und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweiligen Zulassungen sind zu beachten.

Entgegen den Angaben in Abschnitt 3.1 des Dossiers, schränkt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie in Modul 4 des Dossiers (insbesondere Abschnitt 4.2) auf folgende konkrete – in seinen Augen repräsentative – Therapieregime ein:

- EFV/FTC/TDF
- ATV/r+FTC/TDF
- RAL+FTC/TDF

Wie der pU allerdings selbst in Modul 3B, Abschnitt 3.1.2 feststellt, existiert ein substanzspezifischer Therapiestandard für die Umstellung vorbehandelter Patienten nicht. Änderungen der Therapie können beispielsweise durch Versagen, potenzielle Nebenwirkungen, Adhärenzprobleme, eingetretene oder geplante Schwangerschaft notwendig werden [15,38]. Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens 2 neue, in der Resistenztestung als aktiv betrachtete Substanzen enthalten [15]. Es handelt sich also um eine patientenindividuell zu bestimmende Therapie. Eine Einschränkung auf wenige Wirkstoffe ist vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll, da individuelle Kriterien (z. B. Nebenwirkungen oder Resistenzen) ggf. eine von der Präspezifizierung des pU abweichende Therapie notwendig machen.

Zusammenfassend entspricht die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU in Modul 4B nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurde (siehe Tabelle 21).

2.6.3.2 Fragestellung und Einschlusskriterien (Fragestellung B)

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF bei vorbehandelten, erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-Infektion, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert, zu bewerten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wählt der pU eine 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. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen vor.

Der vom pU genannten Fragestellung wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Population

In Modul 4B, Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers gibt der pU an, nur Studien mit vorbehandelten Patienten (≥ 18 Jahre), bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, in die Nutzenbewertung einzuschließen. Unter der Voraussetzung, dass auch alle weiteren Vorgaben gemäß Fachinformation für den Studieneinschluss beachtet werden (z. B. Kreatinin-Clearance > 70 ml/min, siehe Abschnitt 2.6.2.2), kann diesem Einschlusskriterium gefolgt werden.

Da der pU im Rahmen seiner Informationsbeschaffung (Studienliste des pU, Studienregistersuche und bibliografische Literaturrecherche) jedoch keine abgeschlossene Studie mit vorbehandelten Patienten identifizieren konnte, weicht er im Folgenden von seiner eigenen Fragestellung ab: Er schließt therapie-naive Patienten zur Beantwortung der Fragestellung B in die Nutzenbewertung ein, da er die Übertragbarkeit der Studiendaten von therapie-naiven auf vorbehandelte Patienten als erwiesen ansieht und führt dementsprechend eine neue Informationsbeschaffung durch.

Der pU führt mehrere Gründe für die Übertragbarkeit der Daten von therapie-naiven auf vorbehandelte Patienten an (z. B. in Modul 4B, S. 87 ff). Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde diese Argumentation überprüft. Insgesamt wurde der Argumentation des pU in der Nutzenbewertung nicht gefolgt, da der pU in seinem Dossier nicht anhand von adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen belegt, dass die Therapie-Effekte für die relevanten Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von therapie-naiven auf vorbehandelte Patienten übertragbar sind. Effektvariationen sind Endpunkt-spezifisch in beide Therapierichtungen denkbar (größere oder geringere Effektunterschiede gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Als „übertragbar“ sind die Ergebnisse von Studien dann anzusehen, wenn hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal (hier Vorbehandlung) beeinflusst werden [26]. Da die Bestimmung der Effektgröße aber für die Bestimmung des Zusatznutzens (und dessen Ausmaß) eine notwendige Voraussetzung ist, kann in der vorliegenden Nutzenbewertung aus den vom pU vorgelegten Daten auch keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass dieses Vorgehen die grundsätzliche Entscheidung der Zulassung auch für vorbehandelte Patienten nicht infrage stellt, da die Fixkombination EVG/COBI/FTC/TDF dennoch ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auch bei vorbehandelten Patienten haben kann. Daraus folgt jedoch nicht zwangsläufig ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vergleichstherapie

Der Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU in seiner Fragestellung wird nicht gefolgt. Eine ausführliche Begründung ist Abschnitt 2.6.3.1 zu entnehmen.

2.6.3.3 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 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF an vorbehandelten Patienten keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht weiter kommentiert.

2.6.3.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung und zum resultierenden Studienpool befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1 sowie Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Der pU identifiziert im Rahmen seiner Informationsbeschaffung keine randomisierten, kontrollierten Studien an vorbehandelten Patienten. Die Informationsbeschaffung zur Identifizierung von Studien an therapienaiven Patienten wird in der Nutzenbewertung nicht kommentiert, da der Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der Studiendaten von therapienaiven auf vorbehandelte Patienten nicht gefolgt wird (siehe Abschnitt 2.6.3.2).

2.6.3.4.2 Studienpool

Der pU legt zur Beantwortung der Fragestellung nach dem Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF bei vorbehandelten Patienten in seinem Dossier ausschließlich klinische Studien mit therapienaiven Patienten vor. Die Studien sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.6.3.2).

Zudem ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in den vom pU vorgelegten Studien nicht umgesetzt. Da für die eingeschlossenen (therapienaiven) Patienten noch keine individuellen Erfahrungen im Hinblick auf eine antiretrovirale Therapie vorliegen (z. B. im Hinblick auf zurückliegende Nebenwirkungen oder Resistenzbildungen), kann eine individualisierte Auswahl (im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA) in den Studien nicht erfolgt sein.

Zusammenfassend ist der vom pU vorgelegte Studienpool für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant. Die Studien und die daraus abgeleiteten Ergebnisse werden folglich nicht weiter kommentiert.

2.6.3.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU legt keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie an vorbehandelten Patienten vor. Daher sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzial, Population etc. entfallen daher.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie an vorbehandelten Patienten herangezogen. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber einer Therapie mit RAL+FTC/TDF ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da der Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der klinischen Daten von therapie-naiven auf vorbehandelte Patienten nicht gefolgt wird (siehe Abschnitt 2.6.3.2).

2.6.3.7 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/TDF herangezogen.

2.6.3.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt in seinem Dossier eine einarmige, nichtrandomisierte, nichtkontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel an vorbehandelten Patienten vor (GS-US-236-0123). Der pU führt dabei selbst aus, dass diese Studie nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet ist und lediglich ergänzend aufgeführt wurde, um die Evidenz der Übertragbarkeit der Daten von EVG/COBI/FTC/TDF auf vorbehandelte Patienten zu unterstützen. Für die Nutzenbewertung wird nur in begründeten Ausnahmefällen (z. B. dramatischer Effekt) auf nicht vergleichende Interventionsstudien zurückgegriffen [26]. Ein entsprechender Ausnahmefall liegt hier jedoch nicht vor und die Erhebung klinischer Daten an vorbehandelten Patienten ist möglich, was durch das laufende klinische Entwicklungsprogramm an vorbehandelten Patienten bestätigt wird.

Die einarmige Studie (GS-US-236-0123) wurde folglich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen und auch nicht weiter kommentiert.

2.6.3.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.3.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in Modul 4B in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise jeweils auf die von ihm eingeschlossenen Studien mit therapienaiven Patienten. Die vorgelegten Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.3.2). Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

2.6.3.9.2 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 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass auf Basis der vorgelegten Ergebnisse basierend auf Studien mit therapienaiven Patienten ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu der von ihm spezifizierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (EFV/FTC/TDF, ATV/r+FTC/TDF bzw. RAL+FTC/TDF) abgeleitet werden kann.

Die Einschätzung des pU wurde insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF an vorbehandelten Patienten vorgelegt wurden. Somit sind auch die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten.

2.6.3.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.3.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche mit dem Fehlen von direkten Vergleichen gegenüber einer Behandlung der von ihm spezifizierten Vergleichstherapie RAL+FTC/TDF. Da jedoch auch für den indirekten Vergleich lediglich Studien mit therapienaiven Patienten vom pU vorgelegt wurden, ist dieser Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie an

vorbehandelten Patienten prinzipiell nicht geeignet und wird folglich nicht weiter kommentiert.

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

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.5.2 und 4.5.3) des Dossiers.

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

Der pU legt im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ eine einarmige, nichtrandomisierte, nichtkontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel an vorbehandelten Patienten vor (GS-US-236-0123) vor. Da die Studie in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt 2.6.3.8), wird auch die Begründung des pU nicht weiter kommentiert

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

Der pU begründet in Modul 4B (Abschnitt 4.5.3), warum aus seiner Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Dort führt der pU erneut aus, dass randomisierte klinischer Studien zur Population der vorbehandelten Patienten noch nicht vorliegen. Der pU hält die an therapienaiven Patienten erhobenen klinischen Daten allerdings auf vorbehandelte Patienten übertragbar und wiederholt seine diesbezügliche Argumentation in diesem Abschnitt des Dossiers. Eine ausführliche Begründung, warum dieser Argumentation in der Nutzenbewertung nicht gefolgt wurde, findet sich in Abschnitt 2.6.3.2.

2.6.3.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien von EVG/COBI/FTC/TDF an vorbehandelten Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurden, wird auch die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

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 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt ausführlich und nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekterweise an, dass EVG/COBI/FTC/TDF laut Fachinformation zur Behandlung der Infektion mit dem HIV-1 bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet wird, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind [3]. Daraus ergeben sich 2 Patientenpopulationen: therapienaive sowie vorbehandelte Patienten.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Eine antiretrovirale Therapie (ART) ist eine lebenslange Therapie. EVG/COBI/FTC/TDF muss nur einmal täglich eingenommen werden. Damit wird die Adhärenz laut pU erhöht.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

3.1.3.1 Therapienaive Patienten

Basierend auf der Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) [39] geht der pU davon aus, dass im Jahr 2012 ca. 78 000 Personen mit HIV in Deutschland lebten, wovon ca. 50 000 eine ART erhielten.

Bei der Herleitung der Zahl der Patienten bezieht sich der pU auf einen Kongressbeitrag des RKI [40]. Damit schätzt er die Zielpopulation, d. h. neu diagnostizierte sowie therapienaive Patienten, welche eine ART-Initialtherapie starten, auf ca. 10 % der behandelten Patienten des betreffenden Kalenderjahres. Für das Jahr 2012 geht der pU von ca. 5000 Patienten aus, welche eine ART-Initialtherapie starteten.

Die Fachinformation empfiehlt, bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 70 ml/min die Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF nicht zu beginnen [3]. Damit reduziert sich die Zahl der infrage kommenden Patienten laut pU um 6,9 %. Diesen Wert errechnet der pU unter der Annahme, dass die Anzahl der Patienten im Bereich von 60,1 bis 90 ml/min Kreatinin-Clearance einer exponentiellen Verteilung folgt, wie aus prospektiven Kohorten-Daten hervorgeht [41]. Der pU geht daher von einer Zielpopulation von 4655 Patienten aus.

Der pU geht weiterhin davon aus, dass 89 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, d. h., die GKV-Zielpopulation beträgt 4143 Patienten.

Bewertung

Die Annahme des pU, dass ca. 10 % aller mit ART behandelten HIV-1-Patienten eines Jahres mit der ART-Initialtherapie in diesem Jahr begonnen haben, ist in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch ist es möglich, dass auch bisher nicht behandelte Patienten (ca. 28 000) mit einer ART-Initialtherapie beginnen.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Für 2013 bis 2017 geht der pU ebenfalls von jährlich ca. 5000 Patienten aus, die eine ART-Initialtherapie starten. Die Zahl der mit HIV-1 neu diagnostizierten Patienten schätzt der pU auf Grundlage des RKI auf ca. 3000 per annum [39,42]. Unter Zugrundelegung der derzeitigen Überlebensrate bei Patienten mit HIV-1 nimmt damit die Gesamtzahl der Patienten in den nächsten Jahren zu.

3.1.3.2 Vorbehandelte Patienten

Basierend auf der Schätzung des RKI [39] und der Deutsch-Österreichischen Leitlinie 2012 [15], in der eine ART nun schon bei einer CD4-Zellzahl von 350–500 Zellen/ μ l empfohlen wird, geht der pU davon aus, dass im Jahr 2013 60 000 Personen eine ART erhalten. 23 % davon wechseln ihre Therapie [43]. Bei 93,8 % der Behandelten ist davon auszugehen, dass sie keine Resistenz-assoziierte Mutation gegen EVG/COBI/FTC/TDF aufweisen [44,45].

Die Fachinformation empfiehlt, bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 70 ml/min die Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF nicht zu beginnen [3]. Damit reduziert sich die Zahl der infrage kommenden Patienten laut pU um 6,9 %. Diesen Wert errechnet der pU unter der Annahme, dass die Anzahl der Patienten im Bereich von 60,1 bis 90 ml/min Kreatinin-Clearance einer exponentiellen Verteilung folgt, wie aus prospektiven Kohorten-Daten [41] hervorgeht. Der pU geht daher von einer Zielpopulation von 12 052 Patienten aus.

Der pU geht weiterhin davon aus, dass 89 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, d. h., die GKV-Zielpopulation beträgt 10 726 Patienten.

Bewertung

Die Herleitung der Zahl der Patienten des pU ist nachvollziehbar und plausibel, bis auf den Schritt, dass 23 % der Patienten ihre Therapie wechseln. Für EVG/COBI/FTC/TDF kommen laut Anwendungsgebiet alle vorbehandelten Patienten mit HIV-1 infrage, bei denen HIV-1 keine Mutationen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe EVG/COBI/FTC/TDF aufweist. Daher muss bei der Berechnung folgendermaßen vorgegangen werden: Von allen derzeit mit ART behandelten HIV-1-positiven Patienten können nur diejenigen abgezogen werden, bei denen Resistenzen gefunden wurden. Die GKV-Zielpopulation umfasst somit 46 633 Patienten.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Für 2014 bis 2017 erwartet der pU eine steigende Anzahl der mit ART behandelten Patienten. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte für die therapienaiven Patienten einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber EFV/FTC/TDF. Für vorbehandelte Patienten wird EVG/COBI/FTC/TDF auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5).

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 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Für therapienaive Patienten legt der G-BA Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Da der pU zur letztgenannten Kombination keine Angaben macht, wird sie nicht bewertet. Zusätzlich stellt der pU weitere Vergleichstherapien dar, welche in dieser Bewertung jedoch nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.6.2.1). Für vorbehandelte Patienten legt der G-BA eine individualisierte ART als zweckmäßige Vergleichstherapie fest (siehe Abschnitt 2.6.3.1). Der pU operationalisiert diese anhand 10 „repräsentative[r]“ Regime (vgl. S. 79ff, Modul 3B). 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 einen 3. Partner erhalten. Der pU wählt FTC/TDF als bevorzugte Sockeltherapie, weil „FTC/TDF bei nahezu 75 % aller Patienten bei der Umstellung Verwendung findet“. Diese Aussage belegt der pU jedoch nicht. Daher führt das Institut zusätzlich eine eigene Berechnung für Abacavir/Lamivudin und Zidovudin/Lamivudin exemplarisch durch.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind plausibel. Abacavir/Lamivudin wird einmal täglich eingenommen, Zidovudin/Lamivudin 2-mal täglich.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von EVG/COBI/FTC/TDF stammen aus der Lauer-Taxe vom 01.06.2013 und sind korrekt. Der pU gibt sowohl die Kosten der Fixkombination als auch der losen Kombination von EFV/FTC/TDF an, obwohl die Angabe der wirtschaftlicheren Kombination ausreichen würde.

Der Apothekenverkaufspreis betrug am 01.06.2013 2174,84 € für eine Packung Abacavir/Lamivudin (90 Tabletten) mit Rabatten von 1,75 € und 276,44 €. Der Apothekenverkaufspreis betrug 534,13 € für eine Packung Zidovudin/Lamivudin (60 Tabletten) mit Rabatten von 1,75 € und 24,84 €.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt an, dass im direkten Vergleich von dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen anfallen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von EVG/COBI/FTC/TDF, EFV und FTC/TDF sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten betragen 7691,97 € für Abacavir/Lamivudin und 6175,07 € für Zidovudin/Lamivudin. Im Vergleich dazu sind die Jahrestherapiekosten für FTC/TDF mit 8484,59 € etwas höher.

Der pU stellt Jahrestherapiekosten für 10 verschiedene 3. Partner dar; daraus schließt er, dass das untere Ende der Kostenspanne bei EFV (4476,85 €) liegt und das obere Ende bei Maraviroc (22 792,06 €). Darüber hinaus erläutert der pU, dass Maraviroc nur bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren diese Kosten verursacht, andernfalls reduzieren sich die Kosten um die Hälfte.

Der pU argumentiert mit Verordnungsdaten, dass 2 NRTI + 3. Partner das am häufigsten verordnete Regime ist. Außerdem sieht er FTC/TDF als die am häufigsten verordnete Sockeltherapie an. Beim 3. Partner stellt er allerdings nur 10 mögliche Partner dar, ohne dabei Verordnungsdaten heranzuziehen, die zeigen, welcher der 3. Partner einen höheren Versorgungsanteil hat. Somit bleibt unklar, ob Maraviroc als 3. Partner bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren repräsentativ ist.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von EVG/COBI/FTC/TDF ausführlich dar. Allerdings wirken sich diese Kontraindikationen auf die Verordnung von EVG/COBI/FTC/TDF laut pU nicht aus, da z. B. Amiodaron als Antiarrhythmikum durch andere Antiarrhythmika ersetzt werden kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU setzt 4143 therapienaive Patienten und 10 726 vorbehandelte Patienten als Zielpopulation in der GKV an. Aus Sicht des Instituts können aber alle bisher therapienaiven Patienten mit einer ART-Initialtherapie beginnen. Zudem gibt das Institut zu bedenken, dass eine ART-Initialtherapie über Jahre hinweg eingenommen wird. Somit steigt die Gesamtzahl

der behandelten Patienten jährlich an. Weiterhin stellt die Schätzung über die vorbehandelten Patienten eine Unterschätzung dar, da der pU nur die Patienten betrachtet, die tatsächlich ihre Therapie gewechselt haben. Allerdings kommen alle, bis auf Patienten, bei denen Mutationen des Virus mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe des EVG/COBI/FTC/TDF vorliegen, für die Umstellung infrage. Daher beträgt die Anzahl der GKV-Zielpopulation 46 633. Insgesamt beträgt die Zielpopulation für die beiden Indikationen 50 776 Patienten in der GKV.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Es bleibt unklar, ob Maraviroc als 3. Partner bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren repräsentativ ist. Darüber hinaus sind die Jahrestherapiekosten für FTC/TDF etwas höher als die für Abacavir/Lamivudin und Zidovudin/Lamivudin.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von EVG/COBI/FTC/TDF und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus international erscheinen umfassend. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen ergeben.

Die seitens des pU gemachten Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die sich aus der Fachinformation ergeben, sind im Abgleich mit den Inhalten diese Quelle umfassend [3].

Im Abgleich mit dem Risk Management Plan [46] fällt auf, dass sich der pU bei seinen Angaben ausschließlich auf die Maßnahmen zur Risikominimierung hinsichtlich der renalen Sicherheit beschränkt. Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (auch gemäß der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans im EPAR [47]) umfassen allerdings auch weitere Aspekte (z. B. die Wirkung auf die Knochen). Zwar gehen die dabei notwendigen Maßnahmen zur Risikominimierung nicht über die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen hinaus, dennoch wäre eine vollständige Beschreibung wünschenswert gewesen.

Da der EPAR zu EVG/COBI/FTC/TDF keinen Anhang IV enthält [47], wurden vom pU in diesem Abschnitt keine entsprechenden Angaben gemacht.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

EVG/COBI/FTC/TDF wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation [3]).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TDF werden getrennt nach Fragestellung A (therapienaive Patienten) und Fragestellung B (vorbehandelte Patienten) dargestellt.

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Zusammenfassung – EVG/COBI/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	therapienaive Patienten	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
B	vorbehandelte Patienten ^a	Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt

a: Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der 3 antiretroviralen Wirkstoffe von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.
EVG/COBI/FTC/TDF : Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1

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

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

Tabelle 23: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
EVG/COBI/FTC/TDF (therapienaive Patienten)	4143 ^a	Der pU setzt 4143 therapienaive Patienten als Zielpopulation in der GKV an. Aus Sicht des Instituts können aber alle bisher therapienaiven Patienten mit einer ART-Initialtherapie beginnen.
EVG/COBI/FTC/TDF (vorbehandelte Patienten)	10 726 ^a	Die Angabe des pU stellt eine Unterschätzung dar. Das Institut berechnet eine GKV-Zielpopulation in Höhe von 46 633 ^b Patienten.
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 ART: Antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; EVG: Efavirenz; FTC: Emtricitabin, GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: 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 Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
EVG/COBI/FTC/TDF	therapienaive Patienten / vorbehandelte Patienten	18 457,81 ^a	Die Angaben des pU sind plausibel.
EFA + FTC/TDF	therapienaive Patienten	12 961,44– 13 067,08 ^a	Der pU gibt sowohl die Kosten der Fixkombination als auch der losen Kombination von EFV/FTC/TDF an, obwohl die Angabe der wirtschaftlicheren Kombination ausreichen würde.
individualisierte ART	vorbehandelte Patienten	Erstes Jahr: 13 067,08– 31 536,65 ^a Folgejahre: 13 067,08– 31 276,65 ^a	Der pU stellt 10 „repräsentative“ Regime dar. Es bleibt unklar, ob am oberen Ende Maraviroc als 3. Partner bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren repräsentativ ist. Darüber hinaus sind die Jahrestherapiekosten für FTC/TDF etwas höher als für Abacavir/Lamivudin und Zidovudin/Lamivudin.
a: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; EFV: Efavirenz; EVG: Efavirenz; FTC: Emtricitabin, TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat			

5.5 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. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Anforderungen gelten für beide Anwendungsgebiete (nicht-vorbehandelte Patienten und Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind) gleichermaßen. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. EVG/COBI/FTC/TDF sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die antiretrovirale Therapie HIV nicht heilen kann und dass bei Einnahme von EVG/COBI/FTC/TDF weiterhin das Risiko einer HIV Übertragung auf andere besteht.

*Es bestehen Gegenanzeigen gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, für Patienten, die bereits eine Behandlung gegen TDF aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben und für die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Cisaprid, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Lovastatin, Simvastatin, Pimozid, Sildenafil zur Behandlung der PAH oral verabreichtes Midazolam und Triazolam.*

In der Fachinformation sind Warnhinweise für die Anwendung aufgeführt:

- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*
- *Opportunistische Infektionen*
- *Auswirkungen auf die Nierenfunktion*
- *Therapieumstellung*
- *Wirkung auf die Knochen*
- *HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion*
- *Lebererkrankung*
- *Laktatazidose*
- *Lipodystrophie*

- *Mitochondriale Dysfunktion*
- *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*
- *Osteonekrose*

Die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten vor und unter einer Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF wie folgt überwacht werden:

	Vor Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF	Im 1. Jahr unter EVG/COBI/FTC/TDF*	Ab dem 2. Jahr unter EVG/COBI/FTC/TDF*
Häufigkeit	Zu Beginn	Alle 4 Wochen	Alle 3 Monate
Parameter	Kreatinin-Clearance, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin	Kreatinin-Clearance, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin	

* Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <70 mL/min sollte keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <90 mL/min keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet wird, außer wenn EVG/COBI/FTC/TDF nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt. Die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TDF bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln ist zu vermeiden. Ist die gleichzeitige Einnahme unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Aufgrund der nicht-vorhandenen, resp. nur sehr begrenzten Erfahrungen bei Schwangeren sollte EVG/COBI/FTC/TDF während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Generell muss während der Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.“

6 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). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 14.08.2013 [Zugriff: 29.08.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
3. Gilead. Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb, Gilead. Atripla 600mg/200mg/245mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2013 [Zugriff: 23.07.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Bristol-Myers Squibb. Sustiva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 20.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gilead. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 18.01.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Robert Koch Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland: Bericht zur Entwicklung im Jahr 2012 aus dem Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2013; (24): 213-232.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing 2 independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 19.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
10. 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.
11. 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.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 19.06.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

13. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 20.03.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf.
14. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; 141(10): 781-788.
15. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion [online]. 22.02.2012 [Zugriff: 19.08.2013]. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf>.
16. Hoffmann C, Rockstroh JK (Ed). HIV 2012. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2012. URL: <http://hivbuch.files.wordpress.com/2011/12/hivbuch-2012.pdf>.
17. Tedaldi EM, Absalon J, Thomas AJ, Shlay JC, Van den Berg-Wolf M. Ethnicity, race, and gender: differences in serious adverse events among participants in an antiretroviral initiation trial; results of CPCRA 058 (FIRST Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(4): 441-448.
18. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanova C et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008; 31(6): 1224-1229.
19. Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment; draft guidance [online]. 06.2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>.
20. Division of AIDS. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events [online]. 08.2009 [Zugriff: 19.08.2013]. URL: http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf.
21. Chubineh S, McGowan J. Nausea and vomiting in HIV: a symptom review. *Int J STD AIDS* 2008; 19(11): 723-728.
22. Robison LS, Westfall AO, Mugavero MJ, Kempf MC, Cole SR, Allison JJ et al. Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24(11): 1347-1355.
23. Gilead. Viread 245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

24. Madruga JR, Cassetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials* 2007; 8(6): 381-390.
25. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman 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.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 16.08.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
27. Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS* 2011; 25(3): 279-290.
28. Benzie AA, Bansi LK, Sabin CA, Portsmouth S, Hill T, Johnson M et al. Increased duration of viral suppression is associated with lower viral rebound rates in patients with previous treatment failures. *AIDS* 2007; 21(11): 1423-1430.
29. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355(22): 2283-2296.
30. Juday T, Grimm K, Zoe-Powers A, Willig J, Kim E. A retrospective study of HIV antiretroviral treatment persistence in a commercially insured population in the United States. *AIDS Care* 2011; 23(9): 1154-1162.
31. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011; 25(14): 1683-1690.
32. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P et al. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126(12): 946-954.
33. Mocroft A, Ruiz L, Reiss P, Ledergerber B, Katlama C, Lazzarin A et al. Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17(12): 1741-1751.
34. Smith CJ, Phillips AN, Dauer B, Johnson MA, Lampe FC, Youle MS et al. Factors associated with viral rebound among highly treatment-experienced HIV-positive patients who have achieved viral suppression. *HIV Med* 2008; 10(1): 19-27.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung: zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 2003 zur Bewertung der HIV-Resistenztestung gemäß §135 Abs.1 SGB V [online]. 06.05.2004 [Zugriff: 16.08.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-233/2004-05-06-Abschluss-HIV.pdf>.
36. 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.
37. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. AW: Frage zum Zulassungsstatus von Stribild (Elvitegravir / Cobicistat / Tenofovir / Emtricitabin). E-Mail an IQWiG. 11.07.2013.
38. Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Med* 2012; 13(Suppl 2): 1-85.
39. Robert Koch Institut. HIV/AIDS in Deutschland: Eckdaten der Schätzung; epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts; Stand: Ende 2012 [online]. [Zugriff: 19.08.2013]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile.
40. Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D et al. Anzahl HIV-Infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009): eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten [Poster] [online]. In: 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress; 15.-18.06.2011; Hannover, Deutschland. [Zugriff: 19.08.2013]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Surveillance/ClinSurv/ClinSurv-DOEAK-2011-Poster-Infected.pdf?__blob=publicationFile.
41. 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] [online]. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06.03.2013; Atlanta, USA. [Zugriff: 19.08.2013]. URL: http://www.cphiv.dk/portals/0/files/CROI13_DAD_LRN.pdf.
42. Robert Koch Institut. HIV/AIDS in Deutschland: Eckdaten der Schätzung; epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts; Stand: Ende 2011. Berlin: RKI.
43. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS* 2013; 27(5): 803-813.

44. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63(1): 77-85.
45. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fätkenheuer 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.
46. Gilead. Stribild: elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen: risk management plan for the EU (version 0.6) [unveröffentlicht]. 2013.
47. European Medicines Agency. Stribild: European public assessment report [online]. 21.03.2013 [Zugriff: 06.08.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002574/WC500144274.pdf.

Anhang A – Darstellung ergänzender Ergebnisse zur Fragestellung A (therapienaive Patienten)

Ergänzende Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 48/60 Wochen

In der Nutzenbewertung wurden primär die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen basierend auf der Studie GS-US-236-0102 herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.2). Die gepoolten Daten zum Auswertungszeitpunkt 48/60 Wochen (GS-US-236-0102/ GS-US-236-0104) wurden ergänzend herangezogen und erhöhten bei einer Bestätigung der Ergebnisse die Ergebnissicherheit.

Die Ergebnisse der Meta-Analysen zum Auswertungszeitpunkt 48/60 Wochen (GS-US-236-0102 / GS-US-236-0104) sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Ergebnisse RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 48/60)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie ^a	EVG/COBI/FTC/ TDF		EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
GS-US-236-0102	348	1 (0,3)	352	2 (0,6)	0,52 [0,05; 5,00]; 0,597 ^b
GS-US-236-0104	48	0 (0)	23	0 (0)	n. b.
Gesamt					Entfällt
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)					
GS-US-236-0102	348	4 (1,1)	352	1 (0,3)	3,38 [0,58; 19,62]; 0,196 ^b
GS-US-236-0104	48	0 (0)	23	0 (0)	n. b.
Gesamt					Entfällt
Virologisches Ansprechen, TLOVR Analyse					
GS-US-236-0102	348	299 (85,9)	352	293 (83,2)	
GS-US-236-0104	48	44 (91,7)	23	19 (82,6)	
Gesamt					1,04 [0,98; 1,10]; 0,219 ^c
CD4-Zellzahl (Anzahl/µl)					
GS-US-236-0102	348 ^d	391 (188,6) ^e 245 (173,3) ^f	352 ^d	382 (170,2) ^e 215 (153,2) ^f	
GS-US-236-0104	45 ^d	378 (179,8) ^e 239 (169,7) ^g	21 ^d	454 (137,6) ^e 203 (195,4) ^g	
Gesamt					30,35 [3,83; 53,87]; 0,011 ^{c, h}

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 48/60) (Fortsetzung)

Nebenwirkungen					
UE					
GS-US-236-0102	348	327 (94,0)	352	334 (94,9)	
GS-US-236-0104	48	44 (91,7)	23	21 (91,3)	
SUE					
GS-US-236-0102	348	41 (11,8)	352	24 (6,8)	
GS-US-236-0104	48	2 (4,2)	23	1 (4,3)	
Gesamt					1,69 [1,05; 2,70]; 0,030 ^c
Therapieabbruch wegen UE					
GS-US-236-0102	348	13 (3,7)	352	18 (5,1)	
GS-US-236-0104	48	0 (0)	23	1 (4,3)	
Gesamt					0,67 [0,33; 1,36]; 0,264 ⁱ
UE Schweregrad 3 und 4^j					
GS-US-236-0102	348	45 (12,9)	352	39 (11,1)	
GS-US-236-0104	48	2 (4,2)	23	2 (8,7)	
Gesamt					1,12 [0,76; 1,66], 0,563 ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
GS-US-236-0102	348	188 (54,0)	352	161 (45,7)	
GS-US-236-0104	48	26 (54,2)	23	7 (30,4)	
Gesamt					1,27 [0,93; 1,72]; 0,127 ^c
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
GS-US-236-0102	348	95 (27,3)	352	146 (41,5)	
GS-US-236-0104	48	15 (31,3)	23	8 (34,8)	
Gesamt					0,68 [0,55; 0,83]; < 0,001 ^c
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
GS-US-236-0102	348	118 (33,9)	352	163 (46,3)	
GS-US-236-0104	48	16 (33,3)	23	11 (47,8)	
Gesamt					0,73 [0,61; 0,87]; < 0,001 ^c
Hautausschläge^k					
GS-US-236-0102	348	59 (17,0)	352	98 (27,8)	
GS-US-236-0104	48	9 (18,8)	23	6 (26,1)	
Gesamt					0,62 [0,47; 0,81]; < 0,001 ^c
Renale Ereignisse^k					
GS-US-236-0102	348	5 (1,4)	352	1 (0,3)	3,87 [0,78; 19,31] ^b ; 0,112
GS-US-236-0104	48	0 (0)	23	0 (0)	n. b.
Gesamt					Entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 48/60) (Fortsetzung)

a: Bei der Studie GS-US-236-0102 sind alle Ergebnisse für Woche 48 (Ausnahme: CD4-Zellzahl nach 60 Wochen). Bei der Studie GS-US-236-0104 sind die Ergebnisse für virologisches Ansprechen zum Zeitpunkt 48 Wochen, sonst zur Woche 60.

b: Peto Odds Ratio, da die Raten in mindestens einer Zelle unter 1 % lagen. Schätzer, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]) selbst berechnet.

c: Eigene Berechnung; Gruppenunterschied und p-Wert aus einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

d: Anzahl der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt 60 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

e: Werte zu Studienbeginn (MW [SD]; Anzahl/ μ l).

f: Änderung zum Studienende (MW [SD]). LOCF-Auswertung der ITT-Population.

g: Änderung zum Studienende (MW [SD]). Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte.

h: Differenz der least squares means aus einer ANOVA (Varianzanalyse) adjustiert für das Baseline HIV-1-RNA Level ($\leq 100\,000$ und $> 100\,000$ Kopien/ml); [95 %-KI]; p-Wert.

i: Eigene Berechnung, Gruppenunterschied und p-Wert aus einer Meta-Analyse mit festem Effekt für Peto-OR, da die Raten in mindestens einer Zelle unter 1 % lagen.

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

k: Abgebildet über eine vom pU im statistischen Analyseplan der Studie GS-US-236-0102 präspezifizierte PT-Auswahl.

ANOVA: Varianzanalyse (Analysis of variance); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus (Typ 1); ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure (ribonucleic acid); RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 26 zeigt Ergebnisse zu Subgruppenanalysen (Meta-Analyse der Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 [48/60 Wochen]), bei denen sich zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen in der Studie GS-US-236-0102 ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Effektmodifikation ergeben hat.

Tabelle 26: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 48/60)

Endpunkt Merkmal Studie ^a Subgruppe	EVG/COBI/FTC/ TDF		EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
SUEs						
Ethnie						
GS-US-236-0102						
Weißer	214	25 (11,7)	227	10 (4,4)		
Nicht-Weißer ^c	134	16 (11,9)	125	14 (11,2)		
GS-US-236-0104						
Weißer	33	1 (3,0)	18	1 (5,6)		
Nicht-Weißer ^c	15	1 (6,7)	5	0 (0)		
Gesamt					Interaktion: p = 0,293 ^d	
Weißer					2,11 [0,71; 6,27]	0,177
Nicht-Weißer ^c					1,07 [0,55; 2,07]	0,843
Therapieabbruch wegen UEs						
Ethnie						
GS-US-236-0102						
Weißer	214	11 (5,1)	227	8 (3,5)		
Nicht-Weißer ^c	134	2 (1,5)	125	10 (8,0)		
GS-US-236-0104						
Weißer	33	0 (0)	18	0 (0)		
Nicht-Weißer ^c	15	0 (0)	5	1 (20,0)		
Gesamt					Interaktion: p = 0,010 ^d	
Weißer					1,46 [0,60; 3,56]	0,407
Nicht-Weißer ^c					0,17 [0,04; 0,66]	0,011
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
Geschlecht						
GS-US-236-0102						
Männer	307	78 (25,4)	316	130 (41,1)		
Frauen	41	17 (41,5)	36	16 (44,4)		
GS-US-236-0104						
Männer	44	13 (29,5)	21	7 (33,3)		
Frauen	4	2 (50,0)	2	1 (50,0)		
Gesamt					Interaktion: p = 0,161 ^d	
Männer					0,64 [0,51; 0,796]	< 0,001
Frauen					0,94 [0,57; 1,54]	0,801

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 48/60) (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Studie ^a Subgruppe	EVG/COBI/FTC/ TDF		EFV/FTC/TDF		EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Hautausschläge						
Ethnie						
GS-US-236-0102						
Weißer	214	37 (17,3)	227	77 (33,9)		
Nicht-Weißer ^c	134	22 (16,4)	125	21 (16,8)		
GS-US-236-0104						
Weißer	33	6 (18,2)	18	5 (27,8)		
Nicht-Weißer ^c	15	3 (20,0)	5	1 (20,0)		
Gesamt					Interaktion: p = 0,047 ^d	
Weißer					0,52 [0,38; 0,72]	< 0,001
Nicht-Weißer ^c					0,98 [0,58; 1,66]	0,936
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Ausgangsviruslast (Kopien/ml)						
GS-US-236-0102						
≤ 100 000	230	118 (51,3)	236	114 (48,3)		
> 100 000	118	70 (59,3)	116	47 (40,5)		
GS-US-236-0104						
≤ 100 000	37	21 (56,8)	18	5 (27,8)		
> 100 000	11	5 (45,5)	5	2 (40,0)		
Gesamt					Interaktion: p = 0,764 ^d	
≤ 100 000					1,31 [0,72; 2,39]	0,381
> 100 000					1,45 [1,12; 1,88]	0,005
CD4-Zellzahl bei Studienanfang (Zellen/μl)						
GS-US-236-0102						
≤ 350	155	80 (51,6)	147	54 (36,7)		
> 350	193	108 (56,0)	205	107 (52,2)		
GS-US-236-0104						
≤ 350	24	14 (58,3)	8	2 (25,0)		
> 350	24	12 (50,0)	15	5 (33,3)		
Gesamt					Interaktion: p = 0,082 ^d	
≤ 350					1,44 [1,11; 1,85] ^e	0,006
> 350					1,09 [0,91; 1,30]	0,345

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 48/60) (Fortsetzung)

a: Bei der Studie GS-US-236-0102 sind alle Ergebnisse für Woche 48 und bei der Studie GS-US-236-0104 sind die Ergebnisse für Woche 60 dargestellt.

b: Eigene Berechnung: Gruppenunterschied und p-Wert aus einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.

c: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Asiaten, Schwarzen / Patienten afrikanischer Abstammung, Indianern / Ureinwohnern Alaskas, Hawaiianern / Pazifikinsulanern und Anderen.

d: Eigene Berechnung, Heterogenitätstest (Q-Statistik).

e: Inverser Schätzer 0,69 [0,54; 0,901]; eigene Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung (EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF) zur Ableitung des Zusatznutzen. Da der Effekt nur geringfügig ist ($KI_o > 0,9$, Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen), ist das Ergebnis für den weiteren Verlauf der Nutzenbewertung nicht relevant.

EFV/FTC/TDF: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; EVG/COBI/FTC/TDF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse der MedDRA (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang B – 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 Gesetzliche Krankenversicherung „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	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 Einrichtung⁴, 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?

⁴ 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 Einrichtung⁴, 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?