

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Studienpool und Studiencharakteristika

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien für Fragestellung 1 identifiziert.

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

Studien mit der Intervention

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

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Auswertungszeitpunkte

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

Verzerrungspotenzial

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

*Ergebnisse**Mortalität*

▪ Gesamtmortalität

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

Morbidität

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

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

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

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

- Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- SUE

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

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

- Schwere UE (Grad 3-4)

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

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

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

- Psychiatrische Erkrankungen

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

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

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Fragestellung 3 (vorbehandelte Erwachsene)

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wurde die Studie 292-0109 eingeschlossen.

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

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

Morbidität

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

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

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

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

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

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

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

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF 36 – körperlicher Summenscore

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

- SF 36 – psychischer Summenscore

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

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

Nebenwirkungen

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

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

- Schwere UE (Grad 3-4)

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

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

- Abbruch wegen UE

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

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

- Erkrankungen des Nervensystems

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

Fragestellung 2 und 4 (therapienaive bzw. vorbehandelte Jugendliche)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Zusammenfassung

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

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

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)		Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
2	Therapienaive Jugendliche ^b	Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin		Zusatznutzen nicht belegt
3	Vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation)	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	Männer	Zusatznutzen nicht belegt
			Frauen	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)			Zusatznutzen nicht belegt
4	Vorbehandelte Jugendliche ^b			Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid

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