

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid

Vom 5. Januar 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	17
6. Anhang	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren	26
1. Bewertungsgrundlagen	26
2. Bewertungsentscheidung	26
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2 Nutzenbewertung	26
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	26
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
2.2.4 Therapiekosten	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	35
5.2	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH.....	67
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	90
5.4	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	97
5.5	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	104
5.6	Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.	111
D.	Anlagen.....	117
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	123

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

zugelassene Anwendungsgebiete,

medizinischer Nutzen,

medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,

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

Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,

Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid ist der 15. Juli 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Juli 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren

ren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Zugelassenes Anwendungsgebiet von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid (Odefsey®) gemäß Fachinformation

Odefsey wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

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.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Proteaseninhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir
- Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin
- Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin
- Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir
- Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)
- Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV Infektion“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 3. November 2016

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 16. Juni 2016

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Cobicistat vom 18. September 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dolutegravir vom 7. August 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Dezember 2013.

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin und die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Juli 2012.

- zu 4. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Als dritte Kombinationspartner wurden die Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des dritten Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Dabei liegt die Wahl der drei Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner in Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für terapienaive Patienten in der Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der reversen Transkriptase (NRTI) (Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem 3. Kombinationspartner empfohlen wird. Die Evidenz unterstützt nicht ausschließlich die Wahl von Efavirenz als 3. Kombinationspartner, insbesondere, da dieser Wirkstoff häufig zu zentralnervösen Nebenwirkungen (unter anderem Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormales Träumen) führt. Die Beeinträchtigung durch diese Nebenwirkungen wurde auch von den Fachexperten in der mündlichen Anhörung zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid genannt. Aufgrund der Evidenz und dem Zulassungsstatus ist eine Auswahl unter den Wirkstoffen Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit den zwei Nukleosid/Nukleotidanaloga Abacavir plus Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren festzulegen. Da Tenofovirdisoproxil bei nicht-vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden soll, wenn der Einsatz von

First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist, wird bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese therapienaive Patientengruppe eine Kombination mit Tenofoviridisoproxil nicht benannt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) ist jeweils ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt und konnten daher nicht herangezogen werden. Dadurch besteht keine Möglichkeit eines Vergleichs, weder direkt noch indirekt. Somit lässt sich keine Aussage zu einem Zusatznutzen, insbesondere nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ableiten.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Ermittlung der Anzahl der Patienten erfolgt methodisch analog wie für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Genvoya[®], Beschluss vom 16. Juni 2016). Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet die GKV-Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation wird nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren unterschieden. Der pharmazeutische Unternehmer begründet dies mit der geringen Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten.

Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen des RKI^{2,3} wird als Obergrenze die Summe aus den geschätzten 3.200 Patienten, die sich in 2016 neuinfiziert haben dürften und dem Pool der 13.000 diagnostizierten⁴, aber noch nicht mit antiretroviraler Therapie behandelten Patienten, gebildet.

Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien^{5,6} nimmt der pharmazeutische Unternehmer an, dass 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und 2,6 % der Patienten Primärresistenzen gegen NNRTI aufweisen, unter Berücksichtigung von Mehrfachresistenzen bei individuellen Patienten noch abzüglich 1,7 % und damit für eine Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid nicht infrage kommen. Weiterhin soll die Therapie bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher wird ein Anteilswert von 0,45 % der Patienten angenommen⁷, die ebenfalls nicht für eine Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid in Betracht zu ziehen sind. Schließlich kommen für die Therapie mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid nur Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml infrage, der pharmazeutische Unternehmer geht von einem Anteil von ca. 70 %⁸ aus.

Andere Quellen⁹ berichten demgegenüber von einem niedrigeren Anteil (ca. 50 %) von Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml. Unter der Annahme, dass 86,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen als Obergrenze somit ca. 9.000 bzw. ca. 6.500 therapienaive GKV-Patienten für die Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid infrage. Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird im Beschluss die Spanne angegeben. Dabei kann es sich um eine mögliche Überschätzung handeln.

Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Der pharmazeutische Unternehmer geht auf der Basis der Angaben des RKI^{2,3,4} und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie aller Patienten¹⁰ mit einer antiretroviralen Therapie sowie konstanten Neuinfektionen von insgesamt 67.100 Patienten aus, die 2016 mit einer antiretroviralen Therapie behandelt wurden. Es wird angenommen, dass von diesen Patienten 12,9 % eine Resistenz gegen NRTI aufweisen.

² Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 26. November 2012 / Nr. 47. 2012.

³ Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 11. November 2013 / Nr. 45. 2013.

⁴ Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 9. November 2015 / Nr. 45. 2015.

⁵ Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology* 2012; 55(2): 154-159.

⁶ Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One* 2014; 9(5): e95956.

⁷ Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons in D:A:D [Poster]. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06..03.2013; Atlanta, USA

⁸ Hoffmann C, Klauke S., Wolf E, Hanhoff N, Preis S et al. Antiretrovirale Primärtherapie in Deutschland: Aktueller Stand der PROPHET-Studie [Poster]. Deutsch-Österreichischer AIDS Kongress 2015.

⁹ Baseline Charakteristika der pivotalen Zulassungsstudien des European Public Assessment Report für Eviplera® (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil) Seite 45, EMA 2011)

¹⁰ Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.

Auch für vorbehandelte Patienten soll die Therapie bei einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher wird ein Anteilswert von 0,45 % angenommen⁷, die aufgrund dieser schwerwiegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls von einer möglichen Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid auszuschließen sind.

Somit kommen bis zu 50.300 therapieerfahrene GKV-Patienten für die Gabe von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid infrage.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Odefsey® (Wirkstoffkombination: Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Dezember 2016): [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/004156/WC500209989.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004156/WC500209989.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Steuer (Stand: 1. Dezember 2016).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen bzw. der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Dabei wird für Erwachsene beispielhaft als kostengünstige Kombination Efavirenz plus Abacavir plus Lamivudin und als kostenintensive Therapie Maraviroc plus Emtricitabin/Tenofoviralfenamid dargestellt. Für Jugendliche > 12 Jahren wird beispielhaft als kostengünstige Kombination Efavirenz plus Abacavir plus Lamivudin und als kostenintensive Therapie Dolutegravir plus Emtricitabin/Tenofoviralfenamid dargestellt.

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

Der Übersichtlichkeit halber werden die Kosten, die Behandlungsdauer und der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nach den vier Patientengruppen a), b), c) und d) unterschieden, sondern zusammenfassend aufgelistet.

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid ¹¹	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie¹²)				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹¹ Laut Fachinformation für Jugendliche nur für die Therapie der HIV-Infektion bei einer Viruslast <100.000 Kopien HIV-1-RNA/ml zugelassen

¹² Auswahl, nicht abschließende Auflistung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rilpivirin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ^{13, 14}	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviralfenamid ¹¹	200 25 25	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie ¹²)			
Abacavir	300	180	730
Abacavir/ Lamivudin	600 300	90	365
Dolutegravir	50	90	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	50 600 300	90	365
Efavirenz	600	90	365
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	150 150 200 10	90	365
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	150 150 200 245	90	365
Emtricitabin	200	30	365
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofovirdisoproxil	200 25 245	90	365
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	200 245	90	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 25 oder 10	90	365
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	600 200 245	90	365
Lamivudin ¹⁵	300	80	365

¹³ Jeweils größte Packung

¹⁴ Soweit verfügbar, Betrachtung fixer Dosiskombinationen

¹⁵ Hier wird die wirtschaftlichste Packungsgröße (80 Stück) zur Berechnung herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ^{13, 14}	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Maraviroc	300	60	730
Raltegravir	400	180	730
Rilpivirin	25	30	365
Tenofovirdisoproxil	245	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	3 609,40 €	3 404,77 € [1,77 € ¹⁶ ; 202,86 € ¹⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)		
Abacavir	1 107,03 €	1 053,25 € [1,77 € ¹⁶ , 52,01 € ¹⁷]
Abacavir/ Lamivudin	1 840,45 €	1 691,34 € [1,77 € ¹⁶ ; 147,34 € ¹⁷]
Dolutegravir	2 134,88 €	2 133,11 € [1,77 € ¹⁶]
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	3 660,88 €	3 659,11 € [1,77 € ¹⁶]
Efavirenz	679,88 €	646,37 € [1,77 € ¹⁶ ; 31,74 € ¹⁷]
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	3 755,01 €	3 488,52 € [1,77 € ¹⁶ ; 264,72 € ¹⁷]
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	3 440,06 €	3 245,10 € [1,77 € ¹⁶ ; 193,19 € ¹⁷]
Elvitegravir/ Cobicistat/	3 440,06 €	3 245,10 € [1,77 € ¹⁶ ; 193,19 € ¹⁷]

¹⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		
Emtricitabin	302,41 €	278,26 € [1,77 € ¹⁶ ; 22,38 € ¹⁷]
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil ¹¹	3 609,40 €	3 404,77 € [1,77 € ¹⁶ ; 202,86 € ¹⁷]
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	2 454,85 €	2 263,18 € [1,77 € ¹⁶ ; 189,90 € ¹⁷]
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	2 454,85 €	2316,16€ [1,77 € ¹⁶ ; 136,92 € ¹⁷]
Lamivudin	531,86 €	505,37 € [1,77 € ¹⁶ ; 24,72 € ¹⁷]
Maraviroc	1 073,00 €	1 012,43 € [1,77 € ¹⁶ ; 58,80 € ¹⁷]
Raltegravir	2 594,52 €	2 447,85 € [1,77 € ¹⁶ ; 144,90 € ¹⁷]
Rilpivirin	374,22 €	372,45 € [1,77 € ¹⁶]
Tenofoviridisoproxil	1 564,08 €	1 442,91 € [1,77 € ¹⁶ ; 119,34 € ¹⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. April 2016, eingegangen am 14. April 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Juni 2016 statt.

Am 13. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Juli 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. November 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 22. November 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	15. November 2016	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. November 2016 13. Dezember 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Januar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschlusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Emitricitabin/ Rilpirvirin/ Tenofovi- ralafenamid

Vom 5. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 23.01.2017 B6), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid wie folgt ergänzt:**

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid

Beschluss vom: 5. Januar 2017

In Kraft getreten am: 5. Januar 2017

BAnz AT 01.02.2017 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2016):

Odefsey wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nucleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

¹ Fachinformation zu Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofoviralafenamid (Odefsey®), Stand: September 2016

- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Es liegen keine Daten vor

- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor

- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Es liegen keine Daten vor

- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
--

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 6 500 bis 9 000

- c) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

- d) Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 50 300

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Odefsey® (Wirkstoffkombination: Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Dezember 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004156/WC500209989.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrenem Arzt erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid	13 808,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	9 198,65 €
Efavirenz, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	11 799,84 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	11 108,74 €
Rilpivirin, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	13 709,93 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14 839,72 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	17 829,40 €

Jahrestherapiekosten:

- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid	13 808,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	9 198,65 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	11 108,74 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14 839,72 €

Jahrestherapiekosten:

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid	13 808,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ²	
Individuelle antiretrovirale Therapie	9 198,65 € – 21 711,21 €

Jahrestherapiekosten:

d) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid	13 808,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ³	
Individuelle antiretrovirale Therapie	9 198,65 € – 18 044,26 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. Januar 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

²Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne einer kostengünstigen (Efavirenz, Abacavir, Lamivudin) und einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid).

³Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne einer kostengünstigen (Efavirenz, Abacavir, Lamivudin) und einer kostenintensiven Therapie (Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid).

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid**

Vom 5. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 23.01.2017 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid wie folgt ergänzt:

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2016):

Odefsey wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir-disoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrenere) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrenere) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

¹ Fachinformation zu Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofoviralfenamid (Odefsey[®]), Stand: September 2016



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Es liegen keine Daten vor.

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Es liegen keine Daten vor.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 6 500 bis 9 000

c) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

d) Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

ca. 50 300

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Odefsey® (Wirkstoffkombination: Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Dezember 2016): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004156/WC500209989.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrenem Arzt erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid	13 808,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der antiretroviralen Therapie)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	9 198,65 €
Efavirenz, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	11 799,84 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	11 108,74 €
Rilpivirin, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	13 709,93 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14 839,72 €
Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	17 829,40 €

Jahrestherapiekosten:

b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid	13 808,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART)	
Efavirenz, Abacavir, Lamivudin	9 198,65 €
Rilpivirin, Abacavir, Lamivudin	11 108,74 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14 839,72 €



Jahrestherapiekosten:

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid	13 808,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ²	
Individuelle antiretrovirale Therapie	9 198,65 € bis 21 711,21 €

Jahrestherapiekosten:

d) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid	13 808,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ³	
Individuelle antiretrovirale Therapie	9 198,65 € bis 18 044,26 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. Januar 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne einer kostengünstigen (Efavirenz, Abacavir, Lamivudin) und einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid).

³ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne einer kostengünstigen (Efavirenz, Abacavir, Lamivudin) und einer kostenintensiven Therapie (Dolutegravir, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid).

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Juli 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid
- **Handelsname:** Odefsey®
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.10.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.11.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-07-15-D-248)

- [Modul 1 \(241,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1615/2016-07-15_Modul1_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralafenamid.pdf)
- [Modul 2 \(415,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1616/2016-07-15_Modul2_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralafenamid.pdf)
- [Modul 3 \(1,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1617/2016-07-15_Modul3A_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralafenamid.pdf)
- [Modul 4 \(2,1 MB, PDF\)](#)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2,2 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1620/2016-07-15_Informationen-zVT_Emtricitabin_Rilpivirin_Tenofoviralafenamid_D-248.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (Odefsey®)

Odefsey® wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und eine Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/mL aufweisen. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie-naive Patienten

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL bei Erwachsenen ist:
Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
- für Jugendliche ab 12 Jahren:
Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Therapieerfahrene Patienten

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ist:
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.

Stand der Information: Juni 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.10.2016 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (295,3 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1619/2016-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralafenamid_D-248.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.11.2016
- Mündliche Anhörung: 22.11.2016

Bitte melden Sie sich bis zum 14.11.2016 per E-Mail

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.11.2016** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Emtricitabin%2FRilpivirin%2FTenofoviralafenamid%20-%202016-07-15-D-248>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid - 2016-07-15-D-248*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.11.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.11.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.11.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid

Stand: 14.11.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	07.11.2016
ViiV Healthcare GmbH	27.10.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.11.2016
Janssen-Cilag GmbH	07.11.2016
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	07.11.2016
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)	07.11.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Kandlbinder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wisskirchen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dransfeld, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
ViiV Healthcare GmbH						
Herrmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Jansen, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Meyer Bunsen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)						
Behrens, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	7. November 2016
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (Odefsey®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Patienten</u></p> <p>Für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in der Indikation HIV hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt [1]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Efavirenz (EFV) oder Rilpivirin (RPV) oder Dolutegravir (DTG) In Kombination mit Abacavir + Lamivudin (ABC + 3TC) oder Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil (FTC + TDF) <p>Die Festlegung der zVT erfolgt gemäß der in 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) festgelegten Kriterien: So sind bei medikamentösen Therapien die Zulassungen, die erfolgte Feststellung eines patientenrelevanten Nutzens und der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis sowie zu berücksichtigen.</p> <p>Im Gegensatz zur inhaltlich unstrittigen Festlegung der Backbones aus nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI-Backbones) ist die Festlegung der Kombinationspartner, konkret EFV, auf Basis dieser Kriterien nicht mehr nachvollziehbar: Das vierte Kriterium zur Festlegung der zVT beschreibt die elementare Anforderung, dass die zVT nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören soll – dieses Kriterium ist zwar für DTG und RPV, jedoch eindeutig nicht mehr für EFV erfüllt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis ergibt sich aus der klinischen Evidenz, der konsentierten Befürwortung durch einschlägige Fachkreise (Leitlinien) und dem breiten klinischen Einsatz – dieser stellt sich bei der antiretroviralen Initialtherapie wie folgt dar:</p> <p>Die Übersicht der in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien für die Initialtherapie empfohlenen Substanzen aus der Klasse der dritten Partner (Kombinationspartner) zeigt deutlich, dass EFV in der Initialtherapie obsolet ist (Tabelle 1): Früher Standardsubstanz, wurde EFV in ausnahmslos allen seit 2015 vorgenommenen Leitlinien-Updates aus der bevorzugten Empfehlung entfernt – begründet ist dies durch die ausgeprägten zentralnervösen und psychiatrischen Nebenwirkungen, die auch die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch darstellen, sowie die erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken respektive Suizidversuche. Bis anhin war EFV noch in der veralteten französischen Leitlinie bevorzugt empfohlen, wurde jedoch in der im Oktober 2016 vorgestellten Aktualisierung aufgrund der verfügbaren besser wirksamen und besser verträglichen Optionen auch aus der bevorzugten Empfehlung entfernt.</p> <p>Tabelle 1: Übersicht der in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien für die Initialtherapie empfohlenen Therapieregime</p>	<p>Die Evidenz unterstützt nicht ausschließlich die Wahl von Efavirenz als 3. Kombinationspartner, insbesondere, da dieser Wirkstoff häufig zu zentralnervösen Nebenwirkungen (unter anderem Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormales Träumen) führt. Die Beeinträchtigung durch diese Nebenwirkungen wurde auch von den Fachexperten in der mündlichen Anhörung zu Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirafenamid genannt.</p>

Land Referenz	NRTI	NNRTI	PI	INI
Deutschland/ Österreich (2015) Deutsche AIDS-Gesellschaft/ Österreichische AIDS-Gesellschaft (DAIG/ÖAG) – [2]	ABC/3TC ¹ (FTC/TDF) FTC/TAF ² (nur in Kombination mit EVG/c)	RPV ³	ATV/r oder /c DRV/r oder /c	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TAF) RAL
Niederlande (2016) Nederlandse Vereniging van HIV-Behandelaren (NVHB) – [3]	ABC/3TC ⁵ (nur in Kombination mit DTG) FTC/TDF FTC/TAF		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF)	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF)
USA (2016) International Antiviral Society-USA (IAS-USA) – [4]	ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG) FTC/TAF			DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TAF) RAL (nur in Kombination mit FTC/TAF)
USA (2016) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS – [5]	ABC/3TC ⁵ (nur in Kombination mit DTG) FTC/TDF FTC/TAF		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF)	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF) RAL (nur in Kombination mit FTC/TAF)

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
				mit FTC/TDF oder FTC/TAF)	
USA (2016) New York State Department of Health – [6]	ABC/3TC ⁵ (nur in Kombination mit DTG) FTC/TDF		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF ⁶) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
Australien (2016) Australasian Society for HIV Medicine (ASHM) – [7]	ABC/3TC ⁵ (nur in Kombination mit DTG) FTC/TDF		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF ⁶) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
Großbritannien (2016) British HIV Association (BHIVA) – [8]	FTC/TDF FTC/TAF	RPV ³	ATV/r DRV/r	DTG EVG/c ^{4,6,7} RAL	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Spanien (2016) Expert Panel of GeSIDA and the National AIDS Plan – [9]	ABC/3TC ⁵ (nur in Kombination mit DTG) FTC/TDF ⁸ FTC/TAF ²			DTG (nur in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TAF ⁷) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
Frankreich (2016) Ministère des Affaires sociales de la Santé – [10]	ABC/3TC ^{3,5} (nur in Kombination mit DTG) FTC/TDF ⁹	RPV ³ (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF ⁶) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
Italien (2015) HIV/AIDS Italian Expert Panel – [11]	ABC/3TC ⁵ (nur in Kombination mit DTG) FTC/TDF FTC/TAF ²	RPV ³ (nur in Kombination mit FTC/TDF)		DTG (nur in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF ⁶ oder FTC/TAF ⁸) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Europa (2016) Europäische AIDS-Gesell- schaft (EACS) – [12]	ABC/3TC ¹⁰ (nur in Kom- bination mit DTG) FTC/TDF ¹¹ FTC/TAF ¹²	RPV ³ (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF)	DRV/r oder /c (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF)	DTG ¹³ EVG/c ⁴ (nur in Kombina- tion mit FTC/TDF ⁶ o- der FTC/TAF ⁷) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF)	
<p>Anmerkung: Da die Leitlinie der WHO sich primär auf Entwicklungsländer bezieht, wird diese Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext als nicht relevant angesehen und hier entsprechend nicht dargestellt.</p> <p>¹ Einsatz nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten, Vorsicht beim Einsatz bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre); ² Empfehlung nur als Fixkombination mit EVG/c; ³ Empfehlung nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL; ⁴ Nur als Fixkombination mit FTC/TDF und FTC/TAF (länderspezifisch) erhältlich; ⁵ Einsatz nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten; ⁶ In Kombination mit FTC/TDF: Einsatz nur bei Patienten mit eGFR ≥70 mL/min; ⁷ In Kombination mit FTC/TAF: Einsatz nur bei Patienten mit eGFR ≥30 mL/min; ⁸ In Kombination mit FTC/TAF: Einsatz nur bei Patienten mit eGFR ≥50 mL/min; ⁹ Vorsicht beim Einsatz bei Patienten mit eGFR <80 mL/min; Überwachung der Nierenfunktion empfohlen; ¹⁰ Einsatz nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten (Risikobewertung für eine Hypersensitivitätsreaktion bleibt obligatorisch), Vorsicht bei hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre); ¹¹ TDF sollte bei Osteoporose nicht eingesetzt werden; Überwachung der Nierenfunktion erforderlich; ¹² Wenn verfügbar kann die TDF-haltige durch die TAF-haltige Kombination ersetzt werden, v. a. bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder einem erhöhten Osteoporoserisiko, ¹³ Einsatz in Kombination mit ABC/3TC nur bei HBsAg-negativen Patienten</p> <p>„/“=Fixkombination mehrerer Substanzen in einer Tablette, /c=geboostert mit Cobicistat, /r=geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Acquired Immundeficiency Syndrome, ASHM=Australasian Society for HIV Medicine,</p>					

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>ATV=Atazanavir, BHIVA=British HIV Association, DAIG=Deutsche AIDS-Gesellschaft, DHHS=Department of Health and Human Services, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EACS=Europäische AIDS-Gesellschaft, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HBsAg: HBV-Oberflächenantigen, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IAS-USA=International Antiviral Society-USA, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVHB=Niederlandse Vereniging van HIV-behandelaren, ÖAG=Österreichische AIDS-Gesellschaft, PI=Protease-Inhibitor, RAL=Raltegravir, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, WHO=Weltgesundheitsorganisation</p> <p>Es gibt keine nationale Schweizer Therapie-Leitlinie</p> <p>Die klinische Praxis spiegelt sowohl die vorliegende Evidenz als auch die darauf basierenden Leitlinien deutlich wider: Von wenigen, medizinisch begründeten Ausnahmen abgesehen, bestehen die in der klinischen Praxis initial eingesetzten Regime aus der Kombination von zwei NRTI mit einer Substanz aus der Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), der Protease-Inhibitoren (PI) oder der Integrase-Inhibitoren (INI). Dabei wird die Substanzklasse der NNRTI derzeit generell bei nur mehr 15% aller Patienten initial eingesetzt, und lediglich 3% aller nicht-vorbehandelten Patienten erhalten noch EFV (Tabelle 2) – damit ist EFV auch in der klinischen Praxis obsolet.</p> <p>Tabelle 2: Regime mit $\geq 2\%$ Verordnungsanteil in der antiretroviralen Initialtherapie</p> <table border="1" data-bbox="174 1246 1099 1342"> <thead> <tr> <th>Substanzklasse (Anteil¹)</th> <th>Substanzen</th> <th>Produkte</th> <th>Anteil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NNRTI (15,4%)</td> <td>TDF, FTC, RPV</td> <td>Eviplera®</td> <td>8,3%</td> </tr> </tbody> </table>	Substanzklasse (Anteil ¹)	Substanzen	Produkte	Anteil	NNRTI (15,4%)	TDF, FTC, RPV	Eviplera®	8,3%	
Substanzklasse (Anteil ¹)	Substanzen	Produkte	Anteil						
NNRTI (15,4%)	TDF, FTC, RPV	Eviplera®	8,3%						

	TDF, FTC, EFV	Truvada®+Sustiva® oder Atripla®	3,1%
	TDF, FTC, NVP	Truvada®+Viramune® oder gNVP	2,0%
PI (19,4%)	TDF, FTC, DRV/r	Truvada®+Prezista®+Norvir®	5,1%
	TDF, FTC, ATV/r	Truvada®+Reyataz®+Norvir®	2,6%
	TDF, FTC, LPV/r	Truvada®+Kaletra®	2,3%
INI (64,1%)	TAF, FTC, COBI, EVG	Genvoya®	16,6%
	ABC, 3TC, DTG	Kivexa®+Tivicay® oder Triumeq®	15,4%
	TDF, FTC, RAL	Truvada®+Isentress®	8,9%
	TDF, FTC, DTG	Truvada®+Tivicay®	8,6%
	TAF, FTC, DTG	Descovy®+Tivicay®	4,5%
	TDF, FTC, COBI, EVG	Stribild®	2,3%
<p>Quelle: IMS LRX–Tracker Q2-2016 (basierend auf GKV-Verordnungen)</p> <p>¹Diese Anteile bilden die Verwendung der jeweiligen Substanzklasse bei den gesamten Neueinstellungen und damit auch außerhalb der klassischen Dreifachkombinationen ab, woraus sich eine Summe ≠100% ergibt.</p> <p>/r=geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, gNVP=Generisches Nevirapin, LPV=Lopinavir, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RAL=Raltegravir, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil</p>			
<p>Die Festlegung von EFV begründet sich auf der vorliegenden Evidenz – dies ist vor dem Hintergrund der in der Evidenzsynopse dargestellten Daten zu EFV allerdings nicht nachvollziehbar [13]:</p> <p>In den Daten der Evidenzsynopse zeigt sich ein relativ günstiges Risikoprofil für EFV lediglich im Vergleich zu obsoleten Substanzen, darunter Nevirapin (NVP) – zu NVP schreiben die Deutsch-Österreichischen Leitlinien wie folgt [2]: „Nevirapin wird wegen relativ hoher Resistenzraten</p>			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>und hoher Toxizität in Kombination mit 2 NRTI nicht empfohlen</i>“. Die in der Synopse für die vorliegende Fragestellung tatsächlich relevante klinische Evidenz hingegen zeigt signifikante Nachteile für EFV im Hinblick auf die Verträglichkeit; im Vergleich zu den INI zeigen sich darüber hinaus Nachteile für EFV hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit. Entsprechend hat der G-BA sowohl für DTG als auch für RPV auf Basis der jeweils vorgelegten klinischen Evidenz einen beträchtlichen, resp. geringen Zusatznutzen im Vergleich zu EFV festgestellt [14-17].</p> <p>Es ist daher unverständlich, warum EFV, trotz der Tatsache, dass die Substanz weder in den Leitlinien empfohlen noch in der klinischen Praxis eingesetzt wird, vor dem Hintergrund der beschriebenen klinischen Evidenz nach wie vor als zweckmäßig angesehen wird.</p> <p>Grundsätzlich kann sich gemäß G-BA <i>„der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise entwickeln [...], die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.“</i> [1]. Dies ist im Hinblick auf EFV, das vom G-BA bis anhin als Kombinationspartner festgelegt wurde, nunmehr eindeutig der Fall: Im Hinblick auf EFV besteht klarer Konsens innerhalb der nationalen und internationalen HIV-Fachkreise dahingehend, dass EFV nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entspricht – damit entspricht EFV auch nicht mehr den Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfo</p>	<p>Der Wahl der drei Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner liegt in Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und ist bei der Festlegung der zVT für FTC/RPV/TAF somit nicht mehr zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 6, Z. 15-20</p> <p>S. 7, Z. 1-3</p> <p>S. 17, Z. 15-37/ S. 18, Z. 1-4</p> <p>S. 18, Z. 9-24</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG erklärt, dass „<i>der Nachweis eines Zusatznutzens von Rilpivirin in der Monotherapie beziehungsweise in der Kombination als FTC/RPV/TDF, für den vom pU betrachteten Vergleich (FTC/RPV/TAF versus FTC/RPV/TDF) nicht von Bedeutung</i>“ sei, weil „<i>Rilpivirin nicht nur Bestandteil der zu bewertenden Wirkstoffkombination sondern auch Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist</i>“, so dass die „<i>Feststellung des Zusatznutzens von Rilpivirin zur Klärung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung also nichts beiträgt</i>“.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Die zu bewertenden Substanzkombination setzt sich zusammen aus dem NRTI-Backbone FTC/TAF und dem Kombinationspartner RPV.</p> <p>Relevant innerhalb des NRTI-Backbones ist primär die Substanz Tenofoviralfenamid: TAF ist die wichtige Neuentwicklung auf Basis des in der klinischen Praxis als NRTI-Standard eingesetzten TDF. Die speziell entwickelte Pharmakokinetik von TAF führt zu einer sehr</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>guten Wirksamkeit und zu einem, insbesondere im Hinblick auf Niere und Knochen günstigen (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil, das sich in klinischen Daten bestätigt, die mit dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung zu FTC/TAF eingereicht wurden. So zeigte sich im direkten Vergleich zwischen FTC/TAF und FTC/TDF in einer Meta-Analyse mit nahezu 2.000 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Studien GS-US-292-0102, -0104 und -0111) ein signifikant günstigeres renales und ossäres Nebenwirkungsprofil für FTC/TAF. Da sich die klinischen Vorteile von FTC/TAF aufgrund der Nicht-Akzeptanz der zugrundeliegenden renalen und ossären Surrogatparameter jedoch nicht in einen Zusatznutzen übersetzt haben und andererseits auch kein Schaden konstatiert wurde [18], hat der NRTI-Backbone an dieser Stelle keine Relevanz und wird nicht weiter kommentiert.</p> <p>Zu RPV wird im Dossier zu FTC/RPV/TAF wie folgt ausgeführt: „RPV wurde bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA bewertet. In den abgeschlossenen Verfahren zu FTC/RPV/TDF und RPV hat der G-BA bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT EFV festgestellt. Basierend auf den in der Verfahrensordnung festgelegten Kriterien wurde RPV vom G-BA im</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Verfahren zu FTC/TAF folgerichtig erstmalig als Kombinationspartner in der zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten festgelegt, wodurch nicht nur der hohe Stellenwert von RPV im Rahmen der antiretroviralen Therapie, sondern auch der Zusatznutzen der Substanz nochmals deutlich wird.“</i></p> <p><i>Entsprechend „ist der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen für RPV für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten hier zu übertragen: Dieser wurde im Vergleich zu der auch im vorliegenden Verfahren festgelegten zVT festgestellt und ist somit nach wie vor gültig und somit auch hier zu berücksichtigen.“</i></p> <p><i>Im Dossier wird also expressis verbis auf den Vergleich zwischen RPV und EFV und den auf diesem Vergleich basierenden Zusatznutzen für RPV hingewiesen. Vor diesem Hintergrund ist unklar, warum das IQWiG in der Nutzenbewertung darstellt, der pU hätte den Vergleich FTC/RPV/TAF versus FTC/RPV/TDF betrachtet, um dann zu erläutern, dass „Rilpivirin nicht nur Bestandteil der zu bewertenden Wirkstoffkombination sondern auch Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie“ sei, und dass „die Feststellung des Zusatznutzens von Rilpivirin zur Klärung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung also nichts beitrage“.</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

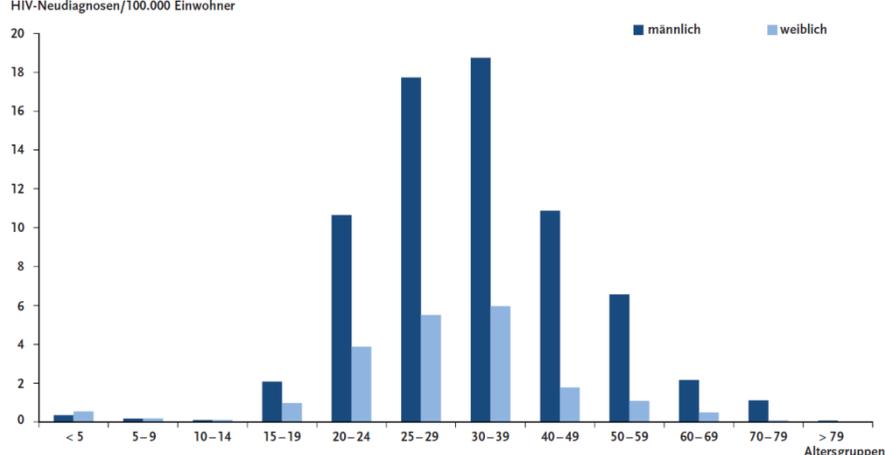
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fakt ist, dass EFV nach wie vor Bestandteil der zVT für nicht-vorbehandelte Patienten ist. Der für RPV im Vergleich zu EFV konstatierte Zusatznutzen kann somit auf das vorliegende Verfahren übertragen werden.</p> <p>An dieser Stelle sei im Übrigen auch auf das Dilemma hingewiesen, das die Festlegung dieser zVT für nicht-vorbehandelte Patienten zur Folge hat: Sowohl für DTG als auch für RPV wurde im Vergleich zu EFV ein Zusatznutzen ausgesprochen. Dessen ungeachtet gelten alle drei Substanzen über die Festlegung als Teil der zVT als gleichermaßen zweckmäßige Alternativen. Nach § 130b Abs. 3 SGBV gilt wie folgt: <i>„Für ein Arzneimittel, das nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 3 keinen Zusatznutzen hat und keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden kann, ist ein Erstattungsbetrag nach Absatz 1 zu vereinbaren, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die nach § 35a Absatz 1 Satz 7 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie. Sind nach § 35a Absatz 1 Satz 7 mehrere Alternativen für die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, darf der Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen als die wirtschaftlichste Alternative.“</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Obwohl RPV bereits einen Zusatznutzen im Vergleich zu einer der vom G-BA bestimmten zVT (EFV) nachweisen konnte, würde im Falle eines nicht belegten Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren EFV die Preisobergrenze bilden – dies ist nicht im Sinne des Verfahrens.</p> <p>An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, dass Gilead bereits in der Beratungsanforderung betont hat, dass RPV im hier vorliegenden Verfahren nicht als zVT herangezogen werden kann [19]: <i>„Dabei ist zu beachten, dass RPV sich zwar grundsätzlich aus den vom G-BA festgelegten Kriterien und der angewandten Methodologie als Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, die Substanz jedoch aufgrund der Tatsache, dass auch das zu bewertende Arzneimittel RPV enthält, im hier vorliegenden Verfahren zu FTC/RPV/TAF nicht als Kombinationspartner in der zVT herangezogen werden kann.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapolation des Zusatznutzens von RPV gegenüber EFV bei nicht-vorbehandelten Patienten auf das hier vorliegende Verfahren 	<p>Für die Patientenpopulationen a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene, b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren, c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren ist jeweils ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt und konnten daher nicht herangezogen werden. Dadurch besteht keine Möglichkeit eines Vergleichs, weder direkt noch indirekt. Somit lässt sich keine Aussage zu einem Zusatznutzen, insbesondere nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ableiten.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 5, Z. 13-17 S. 13, Z. 12-23 S. 14, Z. 13-17</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kritisiert, dass „<i>der pU die Fragestellungen 2 und 4 (therapienaive beziehungsweise vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren) in seinem Dossier nicht betrachtet</i>“, erklärt, dass „<i>diesem Vorgehen nicht gefolgt wird</i>“ und beschreibt weiter, dass „<i>die vorliegende Bewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt wird</i>“.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Wie im Dossier beschrieben, wurde für die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg vor folgendem Hintergrund kein Beratungsgespräch beim G-BA beantragt und keine separate zVT angefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während für kleine Kinder teilweise spezifischere Leitlinien vorliegen, wird die Population der Adoleszenten hinsichtlich der Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie den erwachsenen HIV-Infizierten in den Leitlinien teils gleichgestellt, und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszenten weichen hinsichtlich der 	<p>Für die Patientenpopulationen a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene, b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren, c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren ist jeweils ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt und konnten daher nicht herangezogen werden. Dadurch besteht keine Möglichkeit eines Vergleichs, weder direkt noch indirekt. Somit lässt sich keine Aussage zu einem Zusatznutzen, insbesondere nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ableiten.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>empfohlenen Therapiestrategien nicht grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Die zVT für die im Übrigen deutlich größere Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten ist per se eine „individuelle antiretrovirale Therapie [...]“, so dass auch potentielle altersspezifische Unterschiede zwangsläufig mit berücksichtigt sind (dies bestätigt auch der G-BA mit seinen zVT-Festlegungen für antiretroviral vorbehandelte Adoleszente in allen bisherigen Verfahren in der Indikation HIV) [14, 15, 20].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der HIV-infizierten Kinder (Robert Koch-Institut [RKI]: Kinder und Jugendliche bis 15 Jahre) umfasste mit 200 Patienten nur rund 0,25% aller im Jahr 2013 mit HIV lebenden Patienten in Deutschland [21]. Im letzten Epidemiologischen Bulletin zum Jahr 2014 wurde die Population der Kinder nicht mehr separat ausgewiesen, was darauf schließen lässt, dass die Population schlichtweg nicht mehr quantifizierbar ist. Auch im aktuellen HIV-Jahresbericht 2015 findet sich keine konkrete quantitative Angabe zur Gesamtanzahl, die graphische Darstellung der Inzidenz zeigt jedoch deutlich die extrem geringe Anzahl an Neudiagnosen in der Population der Kinder. 	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																							
	<p>HIV-Neudiagnosen/100.000 Einwohner</p>  <table border="1"> <caption>Data for Abbildung 1: Gemeldete HIV-Neudiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland (HIV-Jahresbericht 2015, [22])</caption> <thead> <tr> <th>Altersgruppen</th> <th>männlich</th> <th>weiblich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 5</td> <td>0.5</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>5-9</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>10-14</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>15-19</td> <td>2.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>20-24</td> <td>10.5</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>25-29</td> <td>17.5</td> <td>5.5</td> </tr> <tr> <td>30-39</td> <td>18.5</td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td>40-49</td> <td>10.5</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>6.5</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>60-69</td> <td>2.0</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>70-79</td> <td>1.0</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>> 79</td> <td>0.5</td> <td>0.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 1: Gemeldete HIV-Neudiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland (HIV-Jahresbericht 2015, [22])</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die ebenfalls zugelassene und damit nutzenbewertungsrelevante Population der 15- bis 17-Jährigen gibt es keine Angaben; da HIV-Infektionen in Deutschland jedoch in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [23], ist davon auszugehen, dass der Anteil der Jugendlichen, die zulassungsgemäß mit FTC/RPV/TAF behandelt werden können, auch 	Altersgruppen	männlich	weiblich	< 5	0.5	0.5	5-9	0.2	0.2	10-14	0.1	0.1	15-19	2.0	1.0	20-24	10.5	4.0	25-29	17.5	5.5	30-39	18.5	6.0	40-49	10.5	2.0	50-59	6.5	1.0	60-69	2.0	0.5	70-79	1.0	0.2	> 79	0.5	0.2	
Altersgruppen	männlich	weiblich																																							
< 5	0.5	0.5																																							
5-9	0.2	0.2																																							
10-14	0.1	0.1																																							
15-19	2.0	1.0																																							
20-24	10.5	4.0																																							
25-29	17.5	5.5																																							
30-39	18.5	6.0																																							
40-49	10.5	2.0																																							
50-59	6.5	1.0																																							
60-69	2.0	0.5																																							
70-79	1.0	0.2																																							
> 79	0.5	0.2																																							

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einschließlich der vom RKI nicht separat ausgewiesenen Population der Jugendlichen zwischen 15 und 17 Jahren unter 1% der errechneten Zielpopulation liegt. Auch diese Annahme wird durch die altersspezifische, graphische Darstellung der Neudiagnosen im HIV-Jahresbericht 2015 bestätigt [22].</p> <p>Wie der G-BA selbst anmerkt, lässt diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der hier relevanten Patientenpopulation der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren zu [24, 25].</p> <p>Die Adoleszenten wurden im vorgelegten Dossier bei der Ermittlung respektive Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen (Modul 3, Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5) und bei der Darstellung der Kosten (Modul 3, Abschnitt 3.3) daher nicht gesondert aufgeführt, sondern es wurde nur eine nach Behandlungsstatus unterteilte Gesamtpopulation aus Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahren und ≥ 35 kg) betrachtet. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA in den Verfahren zu DTG (2014-02-15-D-099) und ABC/3TC/DTG (2014-10-01-D-131) durch die entsprechenden Beschlüsse respektive in den Tragenden Gründen zum Beschluss bestätigt [24, 25].</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die eigene Vollständigkeitsprüfung des IQWiG auf Basis der Studienliste des pU zu FTC/RPV/TAF (Stand zum 13. Juni 2016) und der Suche in Studienregistern zu FTC/RPV/TAF (letzte Suche am 19. Juli 2016) identifizierte im Übrigen keine für die Fragestellungen 2 und 4 relevanten Studien.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • - (Richtigstellung) 	
-	<p><u>Ergänzende Information:</u></p> <p>Mittlerweile liegen klinische Daten zu FTC/RPV/TAF aus den im Dossier beschriebenen Studien GS-US-366-1160 und GS-US-366-1216 bei antiretroviral vorbehandelten Patienten vor.</p> <p>In beiden Studien wird die Umstellung auf das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) FTC/RPV/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie, bestehend aus FTC/RPV/TDF in Studie GS-US-311-1216 [26], respektive EFV/FTC/TDF in Studie GS-US-311-1160 [27] verglichen.</p>	<p>Für die Patientenpopulationen a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene, b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren, c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren ist jeweils ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt und konnten daher nicht herangezogen werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zum Vergleich der Umstellung auf das zbAM mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie wurden bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren vorgelegt und vom G-BA wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verfahren zu FTC/RPV/TDF (Eviplera®) [28] <p>Der G-BA hat die vorgelegten Daten für den Nachweis eines Zusatznutzens als nicht geeignet beurteilt, da die zVT in der vorgelegten Studie GS-US-264-0106 nach seiner Auffassung nicht adäquat umgesetzt wurde: <i>„So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7% aktuelle Nebenwirkungen und 21,4% Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovir-disoproxil-Arm waren es 8,5% bzw. 13,9%. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst unter anderem gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes</i></p>	<p>Dadurch besteht keine Möglichkeit eines Vergleichs, weder direkt noch indirekt. Somit lässt sich keine Aussage zu einem Zusatznutzen, insbesondere nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ableiten.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen“. Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde.“</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Verfahren zu EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®) [29] <p>Im Verfahren EVG/COBI/FTC/TAF hat der G-BA für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten keinen Zusatznutzen ausgesprochen; dies wurde sowohl mit der fehlenden Trennschärfe zwischen den Populationen entsprechend dem Vorliegen einer Umstellungsindikation als auch mit der fraglichen Relevanz der Population ohne Umstellungsindikation wie folgt begründet: <i>„Bei der in der Studie untersuchten Patientenpopulation ist davon auszugehen, dass für den überwiegenden Anteil der Patienten keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag, weder aufgrund von virologischem Versagen noch aufgrund von Nebenwirkungen der bestehenden Vortherapie,</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>auch wenn bei einem geringen Anteil der Patienten möglicherweise eine Indikation für eine Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen bestanden haben könnte.</i></p> <p><i>Somit sind die im Beschluss dargestellten Ergebnisse nur für eine Teilpopulation der hier zu betrachtenden Patientengruppe relevant. Für Patienten, für die aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten eine Therapieumstellung indiziert wäre, können aus der Studie keine Aussagen abgeleitet werden, da im Vergleichsarm eine Fortführung der bisherigen Therapie vorgeschrieben war. Eine Fortführung der bisherigen Therapie bei Patienten mit Umstellungsindikation entspricht nicht einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Bewertung des Zusatznutzens für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen ist auf Basis der Studie 292-0109 nicht möglich. Für diese Patienten liegen damit keine Daten vor.</i></p> <p><i>Der G-BA nimmt keine separate Darstellung und Bewertung der Studienergebnisse für die Patientengruppen unterteilt entspre-</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>chend der Indikation für eine Therapieumstellung für die Beurteilung des Zusatznutzens vor. Der Zusatznutzen wird für die gesamte Patientenpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen Patienten bestimmt. Insbesondere erscheint fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird, sodass eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar ist. Zudem lässt sich aus den Studienergebnissen der Studie 292-0109 weder ein Zusatznutzen noch ein größer oder geringerer Schaden für EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer Fortführung der bisherigen Therapie für die untersuchte Population ableiten.“</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verfahren zu FTC/TAF (Descovy®) [30] <p>Auch im Verfahren FTC/TAF hat der G-BA für die Population der vorbehandelten Patienten keinen Zusatznutzen ausgesprochen; und dies erneut mit der fehlenden Trennschärfe zwischen den Populationen entsprechend des Vorliegens einer Umstellungsindikation als auch mit der fraglichen Relevanz der Population ohne Umstellungsindikation wie folgt begründet: „Es erscheint</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar. Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</i></p> <p><i>Da somit die statistisch signifikanten Ergebnisse nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.“</i></p> <p>Zur Bewertung der Nutzenbewertungsrelevanz ist damit bei den beiden klinischen Studien zu FTC/RPV/TAF grundsätzlich zu prüfen, ob</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die zVT der individuellen antiretroviralen Therapie adäquat abgebildet wurde, d. h. ob bei den Patienten eine Umstellungsindikation vorliegt oder nicht.</p> <p>Wie bei der im Verfahren zu FTC/RPV/TDF vorgelegten und als nicht nutzenbewertungsrelevant beurteilten Studie GS-US-264-0106 liegen auch für die beiden Studien zu FTC/RPV/TAF Fragebögen zu den Gründen für die Studienteilnahme vor, die die Evaluation des Vorliegens einer potentiell vorliegenden Umstellungsindikation im Sinne des G-BA grundsätzlich ermöglichen:</p> <p>In Studie GS-US-366-1160 gaben 5,7% der Patienten, die auf die Fortführung der bestehenden Therapie randomisiert wurden, Nebenwirkungen unter ihrer aktuellen Therapie als Grund für die Studienteilnahme an; 41,0% der Patienten, die ihre Therapie aufgrund der Randomisierung unverändert weiter einnehmen mussten, hatten Angst vor Langzeit-Nebenwirkungen [31]. In Studie GS-US-366-1216 gaben 2,2% der Patienten, die auf die Fortführung der bestehenden Therapie randomisiert wurden, Nebenwirkungen unter ihrer aktuellen Therapie als Grund für die Studienteilnahme an; 36,9% der</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, die ihre Therapie aufgrund der Randomisierung unverändert weiter einnehmen mussten, hatten Angst vor Langzeit-Nebenwirkungen [32].</p> <p>Hinzu kommt in beiden Studien ein Anteil von 8,7% (GS-US-366-1160), resp. 7,0% (GS-US-366-1216) der Patienten, die „andere“ als Umstellungsgrund angegeben hatten und bei 0,7%, resp. 1,3% der Patienten fehlte die Angabe – auch bei diesen Patienten kann eine Umstellungsindikation im Sinne des G-BA nicht sicher ausgeschlossen werden.</p> <p>Zusammenfassend wurde also bei mindestens 41,0% (GS-US-366-1160), resp. 36,9% (GS-US-366-216) der in den Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten die zVT nicht im Sinne des G-BA umgesetzt. Da auch weitere Gründe angegeben wurden (Mehrfachnennungen waren möglich), die für eine Umstellungsindikation sprechen, liegen die Anteile wahrscheinlich jeweils noch etwas höher.</p> <p>In Anbetracht dessen sind die Daten aus beiden Studien als nicht nutzenbewertungsrelevant zu beurteilen. Im Übrigen hätte auch eine hypothetische Nutzenbewertungsrelevanz der Studien nicht zu einem Zusatznutzen in dieser Population geführt: So würde die Bewertung dieser Daten ausschließlich die – nach Auffassung des G-BA</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	per se fragliche – Population der Patienten ohne Umstellungsindikation umfassen und der G-BA nimmt die Bewertung der vorbehandelten Patienten nicht getrennt nach Vorliegen einer Umstellungsindikation vor.	

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-047. Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1). 9. Juni 2016.
- [2] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
- [3] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten. 2016.
- [4] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2016 Jul 12;316(2):191-210.
- [5] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2016.
- [6] New York State Department of Health AIDS Institute. Antiretroviral therapy. 2016.
- [7] Australasian Society for HIV Medicine. Antiretroviral Guidelines (US DHHS Guidelines with Australian Commentary). 2016.
- [8] Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, Churchill D, Dunn D, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). 2016.
- [9] Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). 2016.
- [10] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Congrès de la SFLS - 7 octobre 2016.
- [11] HIV AIDS Italian Expert Panel. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 17 Dicembre 2015.
- [12] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.1. 2016.
- [13] Gilead Sciences GmbH. Stellungnahme Gilead zur Position des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid – Beratungsanforderung 2016-B-047. 2016.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.

- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil. 5. Juli 2012.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin. 5. Juli 2012.
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 3. November 2016.
- [19] Gilead Sciences GmbH. Beratungsanforderung § 35a. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid. 2016.
- [20] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 16. Juni 2016.
- [21] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. 3. November 2014.
- [22] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 38. HIV-Jahresbericht 2015. 26. September 2016.
- [23] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 9. November 2015.
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [25] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
- [26] Gilead Sciences Inc. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). Clinical Study Protocol. GS-US-366-1216. 2014.
- [27] Gilead Sciences Inc. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. Clinical Study Protocol. GS-US-366-1160. 2014.
- [28] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [29] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 16. Juni 2016.

- [30] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 3. November 2016.
- [31] Gilead Sciences Inc. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). Protocol GS-US-366-1160 (Week 48 Analysis). Table 15.8.3.2: Baseline Disease Characteristics. 2016.
- [32] Gilead Sciences Inc. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). Protocol GS-US-366-1216 (Week 48 Analysis). Table 15.8.3.2: Baseline Disease Characteristics. 2016.

5.2 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	27. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basierend auf der vom IQWiG gewählten Einteilung der Populationen, nimmt ViiV Healthcare wie folgt Stellung:</p> <p>Dolutegravir in Kombination mit zwei Nukleosid-/ Nukleotidanaloga als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten</p> <p>Aus Sicht von ViiV Healthcare sollte aufgrund aktueller Anpassungen der deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Efavirenz nicht mehr Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sein. Nun gehört Efavirenz nicht mehr zu den empfohlenen Therapien bei nicht-vorbehandelten Patienten sondern wird nur noch als alternative Therapie in definierten Therapiesituationen in Betracht gezogen. Dies nimmt ViiV Healthcare zum Anlass die ZVT der nicht-vorbehandelten Population erneut anhand der vier Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 2 VerfO herzuleiten:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>zu 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</p>

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Ad 1 Für die Behandlung von HIV-infizierten nicht-vorbehandelten Patienten stehen in Deutschland eine Reihe von Wirkstoffen aus vier Klassen zur Verfügung (siehe Tabelle 1). Die Fachinformationen der einzelnen Präparate sind dabei zu berücksichtigen.</p> <p>Tabelle 1: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe für die nicht-vorbehandelte Population (¹Merck Sharp Dohme Limited (MSD), 2016;²Janssen-Cilag international N. V., 2014;³Gilead Sciences GmbH, 2016;⁴ViiV Healthcare GmbH, 2016;⁵Gilead Sciences GmbH, 2016;⁶Merck Sharp Dohme Limited (MSD), 2014;⁷AbbVie Ltd, 2015;⁸ViiV Healthcare GmbH, 2016;⁹Janssen-Cilag international N. V., 2014;¹⁰ViiV Healthcare GmbH, 2015;¹¹Bristol-Myers Squibb GmbH.Co KgaA (BMS), 2016;¹²Gilead Sciences GmbH, 2016;¹³Bristol-Myers Squibb GmbH.Co KgaA (BMS), 2016;¹⁴ViiV Healthcare GmbH, 2015;¹⁵ViiV Healthcare GmbH, 2015;¹⁶ViiV Healthcare GmbH, 2016;¹⁷Bristol-Myers Squibb GmbH.Co KgaA (BMS), 2014;¹⁸Roche Registration Limited, 2012;¹⁹Boehringer Ingelheim International GmbH (BI), 2016;²⁰Gilead Sciences GmbH, 2016;²¹Bristol-Myers Squibb GmbH.Co KgaA (BMS), 2016;²²Gilead Sciences GmbH, 2016;²³Gilead Sciences GmbH, 2016)</p>	<p>Für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteaseninhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir - Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin - Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin - Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir - Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc,(Entry-Inhibitor) - Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker) 				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1334 656 1369">Wirkstoffklasse</th> <th data-bbox="665 1334 1104 1369">Wirkstoffen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoffklasse	Wirkstoffen			
Wirkstoffklasse	Wirkstoffen				

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)	Abacavir	zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV Infektion“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 3. November 2016 Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016 Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 16. Juni 2016 Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Cobicistat vom 18. September 2014. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dolutegravir vom 7. August 2014.
	Lamivudin	
	Tenofoviridisoproxil	
	Tenofovir-Alafenamid*	
	Emtricitabin	
	Didanosin	
	Stavudin	
	Zidovudin	
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Efavirenz	
	Nevirapin	
	Rilpivirin	
Proteaseinhibitoren (PI)	Atazanavir	
	Darunavir	
	Fosamprenavir	
	Indinavir	
	Lopinavir	
	Saquinavir	
	Nelfinavir	
	Ritonavir	
Integraseinhibitoren (INI)	Dolutegravir	
	Raltegravir	
	Elvitegravir**	
<p><i>*In drei verschiedenen Kombinationstabletten mit FTC, mit FTC und Elvitegravir/Cobicistat bzw. FTC und Rilpivirin verfügbar; **Als Einzelsubstanz in Deutschland nicht verfügbar (Kombinationspräparate Stribild®: EVG/c/FTC/TDF; oder Genvoya®: EVG/c/FTC/TAF)</i></p> <p>Maraviroc und Enfuvirtid sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen und daher an dieser Stelle nicht aufgeführt.</p>		

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die drei in der Tabelle grau hinterlegten Substanzen besitzen lediglich eine eingeschränkte Zulassung in der nicht-vorbehandelten Population:</p> <ul style="list-style-type: none">• Didanosin und Stavudin sind nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.• Rilpivirin ist nur für nicht-vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zugelassen. Patienten über 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wiesen ein höheres Risiko eines virologischen Versagens gegenüber Efavirenz auf. ⁽²⁴⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012) <p>Präparate mit derartigen Indikationseinschränkungen in der nicht-vorbehandelten Population sollten aus Sicht von ViiV Healthcare nicht als ZVT für diese Population ausgewählt werden.</p> <p>Ad 2 Für die Behandlung von HIV-Infizierten kommt keine nicht medikamentöse Therapie in Frage.</p> <p>Ad 3 Für die Behandlung von HIV-Infizierten liegen folgende abgeschlossene G-BA Beschlüsse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die Population der nicht-vorbehandelten Patienten vor, zu:</p> <ul style="list-style-type: none">• Edurant®, Einzelsubstanz Rilpivirin, zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Es wurde ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. ⁽²⁴⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012)	<p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014.</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013.</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin und die Wirkstoffkombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012.</p> <p>zu 4. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Als dritte Kombinationspartner wurden die Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des dritten Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Dabei liegt die Wahl der drei Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Eviplera®, fixe Kombination aus Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil ist zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Es wurde ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die nicht-vorbehandelte Population festgestellt. ⁽²⁵⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012) • Stribild®, fixe Kombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, zugelassen zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind. Ein Zusatznutzen konnte für nicht-vorbehandelte Patienten nicht belegt werden. ⁽²⁶⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) • Tivicay®, Einzelsubstanz Dolutegravir, zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. Es wurde ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für nicht antiretroviral vorbehandelte Erwachsene festgestellt. ⁽²⁷⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014) • Triumeq®, fixe Kombination aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. 	<p>Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Patienten in der Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der reversen Transkriptase (NRTI) (Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem 3. Kombinationspartner empfohlen wird. Die Evidenz unterstützt nicht ausschließlich die Wahl von Efavirenz als 3. Kombinationspartner, insbesondere, da dieser Wirkstoff häufig zu zentralnervösen Nebenwirkungen (unter anderem Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormales Träumen) führt. Die Beeinträchtigung durch diese Nebenwirkungen wurde auch von den Fachexperten in der mündlichen Anhörung zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid genannt. Aufgrund der Evidenz und dem Zulassungsstatus ist eine Auswahl unter den Wirkstoffen Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit den zwei Nukleosid/Nukleotidanaloga Abacavir plus Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren festzulegen. Da Tenofovirdisoproxil bei nicht-vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden soll, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder</p>

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es wurde ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Population der nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene festgestellt. (²⁸Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015)</p> <ul style="list-style-type: none">• Genvoya®, fixe Kombination aus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin / Tenofoviralfenamidfumarat, zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen. Ein Zusatznutzen konnte für nicht-vorbehandelte Patienten nicht belegt werden. (²⁹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016) <p>Insgesamt lässt sich für die nicht-vorbehandelte Population festhalten, dass nur zwei Wirkstoffe (Dolutegravir und Rilpivirin) einen Zusatznutzen zeigen konnten: Rilpivirin + 2 NRTIs einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen (nur für Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml), Dolutegravir einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da es sich hierbei um ein sehr ähnliches Studiendesign und um die gleiche ZVT handelt, kann darauf geschlossen werden, dass die Nutzenbewertungen in Relation gesetzt werden können und Dolutegravir einen höheren Zusatznutzen als Rilpivirin hat.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse bisheriger Nutzenbewertungen (Ad 3), bei denen Dolutegravir den höchsten patientenrelevanten Zusatznutzen durch den G-BA bescheinigt bekommen hat, sowie aus der Schlussfolgerung in ad 1 bzgl. der Indikationseinschränkungen von Rilpivirin ergibt sich aus</p>	<p>aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist, wird bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese therapienaive Patientengruppe eine Kombination mit Tenofoviridisoproxil nicht benannt.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapie-standards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.</p>

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicht von ViiV Healthcare Dolutegravir in der Konsequenz dieser Kriterien als ZVT.</p> <p>Ad 4 Nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnis, der sich primär in Leitlinien, aktuellem Stand der Evidenz und im deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt, hat Dolutegravir eine bevorzugte Rolle.</p> <p><u>4.1 Leitlinien</u></p> <p>Heute wird Dolutegravir in Kombination mit 2NRTIs in allen relevanten Leitlinien empfohlen:</p> <p>4.1.1. Deutsch-österreichische Leitlinien</p> <p>Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien (Stand Dezember 2015), empfehlen für die Erstlinientherapie unverändert eine Kombination von 2 NRTIs mit einer Reihe zugelassener Substanzen aus den Substanzklassen INI, PI/r und NNRTI (Abb. 1).</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #cccccc;"> <th style="width: 50%; padding: 5px;">Kombinationspartner 1</th> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 40%; padding: 5px;">Kombinationspartner 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 2em;">+</td> <td style="padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r </td> </tr> </tbody> </table> <p>Abb. 1: Empfohlene und alternative Kombinationen zur Initialtherapie der HIV-Infektion (2015) (³⁰Deutsche Aids-Gesellschaft e V. (DAIG), et al., 2016)</p> <p>Die wesentlichen Änderungen der deutsch-österreichischen-Leitlinien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elvitegravir/c (+TDF/FTC), Efavirenz und Lopinavir/r sind nur noch alternative Kombinationspartner • Der bisherige alternative PI Fosamprenavir/r ist ganz entfallen. • Es sind nur noch 6 Therapieregime empfohlen, wovon 50% INI-basiert sind. 	Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2	<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r 	
Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2					
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r 					

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die bisher an dritter Stelle (hinter NNRTI und PI) genannte Substanzklasse INI steht nun an erster Stelle der sogenannten Kombinationspartner 2.• Nach der Neuordnung der Substanzen bzw. Substanzklassen in den deutsch-österreichischen Leitlinien steht Dolutegravir nun an erster Stelle der sogenannten Kombinationspartner 2. <p>4.1.2. Europäische Leitlinien</p> <p>In den kürzlich, am 22. Oktober aktualisierten, europäischen Leitlinien (EACS-Guidelines) ist eine Kombination aus Efavirenz + 2 NRTIs bereits seit Oktober 2015 kein empfohlenes Regime mehr sondern nur noch ein Alternativregime. INI-basierte (4 von insgesamt 6 empfohlenen) Kombinationstherapien bilden in dieser Leitlinie den Schwerpunkt. Nur für Dolutegravir werden zwei Kombinationsregime empfohlen.</p> <p>Geändert hat sich die Empfehlungen zur ART bei nicht vorbehandelten Patienten für eine vulnerable Gruppe, bei der aufgrund des kritischen Gesundheitszustands nicht auf die Ergebnisse des Tests auf Primärresistenz gewartet werden kann und die ART sofort begonnen werden muss. Bisher wurden hier aufgrund ihrer hohen Resistenzbarriere lediglich geboostete Proteaseinhibitoren empfohlen. Erweitert wurde diese Empfehlung nun um Dolutegravir, was zeigt, dass das EACS Guidelines Committee die Resistenzbarriere des Zweitgenerationsinhibitors Dolutegravir als vergleichbar hoch einschätzt. (³¹European Aids Clinical Society (EACS), 2016)</p> <p>4.1.3. Amerikanische DHHS-Leitlinien</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die amerikanischen DHHS-Leitlinien empfehlen für die Ersttherapie seit Januar 2016 nur noch sechs Therapieregime, gemäß aktueller Version vom Juli 2016 sind dies (³²Aidsinfo, 2016):</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin,• Dolutegravir + Tenofovir-Disoproxilfumarat/Emtricitabin oder Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin• Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin,• Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir-Disoproxilfumarat/Emtricitabin,• Raltegravir + Tenofovir-Disoproxilfumarat/Emtricitabin oder Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin• Darunavir/r + Tenofovir-Disoproxilfumarat/Emtricitabin oder Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin <p>Somit sind fünf von sechs empfohlenen Therapieregimen INI-basiert, es wird nur noch ein PI/r-basiertes und kein NNRTI-basiertes Regime (weder Rilpivirin noch Efavirenz mit 2NRTIs) mehr empfohlen.</p> <p>4.1.4. Britische Leitlinien</p> <p>Die britischen BHIVA Leitlinien empfehlen, ähnlich wie die deutsch-österreichischen Leitlinien, drei INI-basierte Regime (DTG, EVG/c, RAL), sowie zwei PI- (ATV/r, DRV/r) und ein NNRTI-basiertes (RPV) Regime, bevorzugt jeweils in Kombination mit Tenofovir-Disoproxilfumarat/Emtricitabin oder Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin, alternativ mit ABC/3TC. (³³British H. I. V. Association (BHIVA), 2016)</p> <p>4.1.5. Spanische Leitlinien</p> <p>Die spanischen HIV-Therapieleitlinien empfehlen in der Erstlinientherapie (³⁴GeSida, 2016):</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin,• Dolutegravir + Tenofovir/Emtricitabin,	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Raltegravir + Tenofovir/Emtricitabin• Elvitegravir/c + Tenofovir/Emtricitabin <p>Übereinstimmend mit den DHHS-Guidelines empfehlen die spanischen Guidelines keine NNRTI-basierten Regime mehr, sie gehen sogar darüber hinaus und beschränken ihre Empfehlungen vollständig auf INI-basierte Regime (auch keine PI/r basierten Regime mehr).</p> <p>Zusammenfassend ist in den relevanten evidenzbasierten Leitlinien ein klarer Trend zur Fokussierung auf INI-basierte Regime zu beobachten. PI/r und NNRTI basierte Regime verlieren an Bedeutung, sofern sie überhaupt noch gelistet sind. Auf Basis der derzeitigen Entwicklungen ist damit zu rechnen, dass auch andere Leitlinien in absehbarer Zeit auf die Empfehlung von NNRTI-basierten Regimen verzichten werden. Hintergrund dafür ist vor allem das ungünstige Nebenwirkungsprofil von Efavirenz, sowie die unterlegene Wirksamkeit von Rilpivirin bei Patienten mit hoher Viruslast. Im Gegensatz dazu ist Dolutegravir Bestandteil der empfohlenen Therapie regime in allen relevanten evidenzbasierten Leitlinien.</p> <p><u>4.2. Aktueller Stand der Evidenz</u></p> <p>Diese in den Leitlinien auf INIs und Dolutegravir fokussierten Empfehlungen werden gestützt durch den aktuellen Stand der Evidenz:</p> <p>4.2.1. Erstgenerations-Integraseinhibitoren</p> <p>In einer Metaanalyse von 114 randomisierten klinischen Studien zur Ersttherapie von HIV-infizierten Patienten (N=40.124) zeigte sich ein statistisch überlegenes Therapieansprechen für die Klasse der Integraseinhibitoren im Vergleich zur Klasse der NNRTI bzw. PI/r (³⁵Lee, et al., 2014). In dieser Metaanalyse wurden Studien mit dem Zweitgenerations-Integraseinhibitor Dolutegravir noch nicht berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Viera et al. zeigten im indirekten Vergleich von 7 Studien zur Ersttherapie HIV-infizierter Patienten ein signifikant besseres Therapieansprechen des ersten verfügbaren INI Raltegravir gegenüber dem PI/r Lopinavir/r, sowie einen nicht-signifikanten Trend zu einem besseren Therapieansprechen im Vergleich zu den PI/s Atazanavir/r, Darunavir/r und Fosamprenavir/r, sowie im Vergleich zum NNRTI Efavirenz (³⁶Vieira, et al., 2011).</p> <p>In der ACTG 5257 wurden drei Ersttherapien miteinander verglichen: Der PI/r Atazanavir/r (ATV/r) vs. dem PI/r Darunavir/r (DRV/r) vs. dem INI Raltegravir (RAL) jeweils in Kombination mit TDF/FTC. An dieser großen amerikanischen Studie nahmen 1.809 Patienten teil. Beim kombinierten Endpunkt aus virologischer Wirksamkeit und Verträglichkeit war Raltegravir beiden Proteasehemmern überlegen (³⁷Landowitz, 2014).</p> <p>4.2.1. Zweitgenerations-Integraseinhibitor</p> <p>Dolutegravir, der seit Januar 2014 zugelassene INI der zweiten Generation lieferte im breit angelegten klinischen Studienprogramm für die nicht-vorbehandelten Patienten überzeugende Ergebnisse: Erstmals zeigte ein neuer Wirkstoff ein signifikant besseres Therapieansprechen im Vergleich zu Efavirenz im primären Studienendpunkt (³⁸Walmsley, et al., 2013). Diese Überlegenheit zeigte sich ebenfalls nach 96 und 144 Wochen Therapie (³⁹Pappa, et al., 2014).</p> <p>Auch gegenüber dem potenten und in den DHHS-Leitlinien einzigen empfohlenen geboosterten PI DRV/r zeigte Dolutegravir eine statistisch signifikante Überlegenheit nach 48 und 96 Wochen (⁴⁰Molina, et al.,</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2015). Eine statistisch signifikante Überlegenheit wurde ebenso gegenüber dem geboosterten PI ATV/r in der ARIA Studie gezeigt. (⁴¹Orrell, et al., 2016)</p> <p>Im Vergleich zu Raltegravir zeigte sich bei vergleichbarem Therapieansprechen eine deutlich geringere Rate an Resistenzmutationen über bis zu 96 Wochen (⁴²Raffi, et al., 2013).</p> <p>Kürzlich wurde eine von der WHO finanzierte systematische Metaanalyse publiziert, in der 71 randomisierte klinische Studien an nicht vorbehandelten Erwachsenen oder Jugendlichen mit derzeit empfohlenen antiretroviralen Medikamenten einbezogen wurden (nur Publikationen seit Juli 2015). Verglichen wurden die Substanzen u.a. hinsichtlich viraler Suppression zu Woche 48. Statistisch signifikante Überlegenheit des Therapieansprechens zugunsten von Dolutegravir zeigte sich hierbei gegenüber sechs der neun Vergleichs-Substanzen (Efavirenz, Rilpivirin, Darunavir/r, Lopinavir//r, Atazanavir/r und Nevirapin, siehe Abb. 3). Die Autoren schlussfolgern außerdem, dass die Ergebnisse eine klare Hierarchie innerhalb der Klasse der Integrasehemmer aufzeigen, wobei Dolutegravir der wirksamste Integrasehemmer ist, gefolgt von Raltegravir und dann Elvitegravir.</p> <p>Diese Studienergebnisse bekräftigen den hohen Stellenwert von Dolutegravir in der modernen HIV-Therapie.</p>	

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
EFV	1.90 (1.40-2.59)	1.45 (1.07-1.95)	1.10 (0.77-1.59)	0.69 (0.48-1.03)	0.93 (0.74-1.18)	0.99 (0.71-1.40)	0.49 (0.30-0.82)	1.19 (0.73-1.95)	1.34 (0.92-1.94)											
1.87 (1.34-2.64)	DTG	0.76 (0.56-1.03)	0.58 (0.37-0.92)	0.36 (0.24-0.56)	0.49 (0.35-0.69)	0.52 (0.37-0.74)	0.26 (0.14-0.47)	0.63 (0.35-1.11)	0.71 (0.44-1.14)											
1.40 (1.02-2.59)	0.75 (0.53-1.05)	RAL	0.76 (0.49-1.18)	0.48 (0.32-0.73)	0.64 (0.47-0.88)	0.68 (0.48-0.97)	0.34 (0.19-0.61)	0.82 (0.46-1.44)	0.93 (0.57-1.49)											
1.28 (0.87-1.89)	0.68 (0.41-1.14)	0.91 (0.56-1.50)	EVG/c	0.63 (0.39-1.03)	0.84 (0.59-1.22)	0.90 (0.57-1.44)	0.45 (0.24-0.83)	1.09 (0.58-1.98)	1.22 (0.72-2.03)											
0.76 (0.59-0.98)	0.40 (0.27-0.60)	0.54 (0.37-0.78)	0.59 (0.38-0.92)	LPV/r	1.34 (0.96-1.85)	1.43 (1.00-2.00)	0.72 (0.39-1.27)	1.73 (0.91-3.11)	1.94 (1.12-3.21)											
0.90 (0.74-1.10)	0.48 (0.33-0.69)	0.64 (0.46-0.89)	0.70 (0.48-1.04)	1.18 (0.92-1.54)	ATV/r	1.07 (0.78-1.48)	0.54 (0.31-0.92)	1.28 (0.73-2.20)	1.45 (0.92-2.22)											
0.91 (0.66-1.28)	0.49 (0.33-0.72)	0.65 (0.45-0.94)	0.71 (0.44-1.16)	1.21 (0.87-1.69)	1.02 (0.74-1.40)	DRV/r	0.50 (0.27-0.90)	1.20 (0.65-2.17)	1.36 (0.80-2.21)											
0.87 (0.70-1.07)	0.46 (0.32-0.68)	0.62 (0.43-0.89)	0.68 (0.44-1.04)	1.15 (0.85-1.54)	0.97 (0.76-1.23)	0.95 (0.65-1.37)	NVP	2.42 (1.18-4.88)	2.72 (1.46-5.11)											
1.16 (0.67-2.02)	0.62 (0.33-1.17)	0.82 (0.44-1.55)	0.90 (0.46-1.77)	1.52 (0.83-2.59)	1.29 (0.72-2.31)	1.26 (0.67-2.39)	1.33 (0.74-2.40)	low EFV	1.13 (0.61-2.13)											
1.18 (0.90-1.55)	0.63 (0.41-0.98)	0.85 (0.55-1.28)	0.92 (0.57-1.48)	1.57 (1.07-2.25)	1.32 (0.93-1.83)	1.29 (0.83-1.98)	1.36 (0.96-1.92)	1.02 (0.56-1.87)	RPV											

Treatment
 48 week network results, OR (95% CI)
 96 week network results, OR (95% CI)

Abb. 3: Relative Wirksamkeit (Odds Ratios, OR [95% CI]) von antiretroviralen Medikamenten für virale Suppression nach 48 und 96 Wochen; Lesart: Zeile versus Spalte; ORs in fett = Signifikanz.
(⁴³Kanters, et al., 2016)

4.3. Deutscher Versorgungsalltag

Durch die Leitlinienempfehlungen und die Studienevidenz veränderte sich auch der deutsche Versorgungsalltag; so erhielten in Q1 2015 bereits 46% ein INI-basiertes Regime (⁴⁴Gilead Sciences GmbH, 2016, S. 68), dies entspricht nahezu der Hälfte aller Patienten. Für diesen Anteil ist vor allem Dolutegravir verantwortlich, der bereits 46% in der Klasse der INIs repräsentiert. Somit erhält fast jeder zweite Patient, der ein INI-basiertes Regime erhält, Dolutegravir. Der Anteil an neu eingestellten bzw. umgestellten Patienten ist noch wesentlich höher.

Der bevorzugte Einsatz von INIs im deutschen Versorgungsalltag zeigt sich auch in der PROPHET-Studie der DAGNAE e.V.: Ziel dieser praxisnahen multizentrischen Studie ist es, repräsentativ für Deutschland bei nicht-vorbehandelten HIV-infizierten Patienten Therapieerfolg und Krankheitskosten der in aktuellen Behandlungsleitlinien empfohlenen ART-Strategien abzubilden. Es sollen insgesamt 480 therapienaive HIV-infizierte Patienten in drei Armen zu je 160 Patienten prospektiv über 24 Monate beobachtet werden (Arm 1: INI + 2 NRTI, Arm 2: NNRTI + 2 NRTI, Arm 3: PI/r + 2 NRTI). Wie in Abb. 2 ersichtlich, war die Rekrutierung im INI-Arm bereits innerhalb von 6 Monaten abgeschlossen (N=168), während im NNRTI- und PI-Arm auch nach 11 Monaten erst knapp über 50% des Rekrutierungsziels erreicht war (N=82 bzw. N=92). Im INI-Behandlungsarm werden insgesamt 84% (50% ABC/3TC + DTG und 34% TDF/FTC + DTG des INI-Arms) mit einem Dolutegravir-basierten Regime behandelt. Dies zeigt die Präferenz und das Vertrauen der HIV-Behandler in die Substanzklasse der INIs im Allgemeinen und in Dolutegravir im Besonderen. (⁴⁵Wolf, et al., 2015)

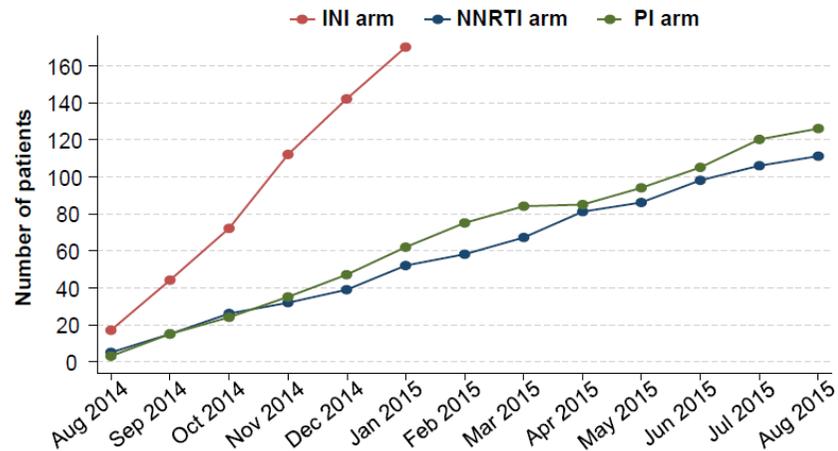


Abb. 2 Rekrutierungsverlauf in der PROPHET-Studie über 12 Monate
(⁴⁰Wolf et al. 2015)

Schlussfolgerung zur Ableitung der ZVT anhand der 4 Kriterien für die nicht-vorbehandelte Population:

Dolutegravir sollte aus Sicht von ViiV Healthcare die alleinige ZVT für die nicht-vorbehandelte Population werden, weil es alle Kriterien für die Auswahl einer ZVT erfüllt. Wohingegen die Kriterien für Rilpivirin und Efavirenz nicht erfüllt werden. Somit würde die alleinige ZVT für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten lauten:

Dolutegravir in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga.

Dolutegravir ist:

1. Ohne Einschränkungen zugelassen für die gesamte nicht-vorbehandelte Population.
2. (nicht relevant im HIV Markt).

Stellungnehmer: ViiV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Nutzenbewertet durch den G-BA und als einziger Wirkstoff mit dem Ausmaß „beträchtlich“ für die gesamte Population therapie-naiver Erwachsener (Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei nicht antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen).</p> <p>4. In allen relevanten Leitlinien empfohlen, gestützt auf ein umfassendes klinisches Studienprogramm mit nachgewiesener Überlegenheit gegenüber Vertretern der PI/r (DRV/r, ATZ/r) - und NNRT (Efavirenz) - Substanzklassen und vergleichbarer Wirksamkeit mit Raltegravir, das jedoch mehr Resistenzmutationen hervorruft und das Kriterium 3 für eine ZVT nicht erfüllt. Die Rolle von Dolutegravir ist auch im deutschen Versorgungsalltag reflektiert, in dem HIV-Behandler und -Patienten Dolutegravir-basierte Regime als Standardtherapie auswählen. Hinzukommt, dass Dolutegravir inzwischen seit über 2,5 Jahren im deutschen Markt verfügbar ist. Darüber hinaus liegen im Rahmen von Studien Daten von bis zu 3 Jahren vor, die auch die langfristige Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Dolutegravir dokumentieren.</p> <p>Dolutegravir ist somit die einzige HIV-Substanz, die uneingeschränkt sämtliche Kriterien der Bestimmung einer ZVT erfüllt. Jede andere HIV-Substanz hat bei zumindest einem der Kriterien relevante Einschränkungen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Merck Sharp Dohme Limited (MSD). Fachinformation Crixivan® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004918>.
2. Janssen-Cilag international N. V. Fachinformation Edurant® 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.
3. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008147>.
4. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/epivir>.
5. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Genvoya®. 2016.
6. Merck Sharp Dohme Limited (MSD). Fachinformation Isentress® 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010718>.
7. AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra® 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009789>.
8. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008738>.
9. Janssen-Cilag international N. V. Fachinformation Prezista® 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011601>.
10. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir® 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012108>.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH.Co KgaA (BMS). Fachinformation Reyataz® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008315>.
12. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Stribild® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008315>.
13. Bristol-Myers Squibb GmbH.Co KgaA (BMS). Fachinformation Sustiva® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008029>.
14. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir® 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008518>.
15. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Tivicay® 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.
16. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Triumeq® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020307>.
17. Bristol-Myers Squibb GmbH.Co KgaA (BMS). Fachinformation Videx® 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/005031>.
18. Roche Registration Limited. Fachinformation Viracept® 2012. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006887>.
19. Boehringer Ingelheim Internation GmbH (BI). Fachinformation Viramune® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002647>.
20. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006250>.
21. Bristol-Myers Squibb GmbH.Co KgaA (BMS). Fachinformation Zerit® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007729>.

22. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Descovy® 2016 01.09.2016 [cited 2016 April 2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021052>.
23. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Odefsey® 2016 01.09.2016 [cited 2016 Juni 2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021120>.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil 2013. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid 2016 24.10.2016 [cited 2016 16.06.2016]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/211/#tab/beschluesse>.
30. Deutsche Aids-Gesellschaft e V. (DAIG), Österreichische Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2016. Available from: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Anlage%201%20LL%20055-001%20Version%206%2011-12-2015%20endgultige%20Version%20rev-2.pdf>.
31. European Aids Clinical Society (EACS). EACS Guidelines Version 8.1 (October 2016) 2016. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.

32. Aidsinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2016. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>.
33. British H. I. V. Association (BHIVA). British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) 2016 [cited 2016. Available from: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/summaries/treatment/ART-guidelines-for-HIV.pdf>.
34. GeSida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016) 2016 01.09.2016 [cited 2016. Available from: http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=407.
35. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One*. 2014; 9: e97482.
36. Vieira MC, Kumar RN, Jansen JP. Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for HIV-infected adults: a mixed treatment comparison. *HIV clinical trials*. 2011; 12: 175-89.
37. Landowitz R. Randomized Controlled Trials and Antiretroviral Resistance - Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir with FTC/Tenofovir: ACTG 5257. 2014.
38. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 1807-18.
39. Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, Florence E, Portilla J, Walmsley S, et al. Once-Daily Dolutegravir + Abacavir/Lamivudine is Superior to Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV Subjects: 144 - Week Results - SINGLE (ING114467). 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014.
40. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet HIV*. 2015; 2: e127-e36.
41. Orrell C, Hagins D, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falco V, et al. Superior Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Compared With Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine FDC in Treatment-Naive Women With HIV-1 Infection: ARIA Study. 2016 22.07.2016. Report No.
42. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013; 13: 927-35.
43. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet HIV*. 2016.

44. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya®) - Modul 3A 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1317/2016-01-01_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf.
45. Wolf E, Schewe K, Klauke S, Bickel M, Kummerle T, Baumfarten A, et al. First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Treatment decisions in the PROPHET study. 2015.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.11.2016
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (Odefsey®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin <i>Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Oktober 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zu der fixen Wirkstoffkombinationen Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafena-mid (Odefsey®) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid (FTC/RPV/TAF) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.</p> <p>Ausgehend von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt das IQWiG die Nutzenbewertung in vier Fragestellungen zu folgenden Patientengruppen:</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Therapienaive Erwachsene (gegenüber Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga [Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin]),(2) therapienaive Jugendliche (gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin),(3) vorbehandelte Erwachsene bzw.(4) vorbehandelte Jugendliche (jeweils gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie).	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an. Nach Aussage des IQWiG hätte der Hersteller für keine der Fragestellungen Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers – auf Grundlage der nachgewiesenen Bioäquivalenz, die vorhandenen klinischen Daten der Einzelsubstanzen FTC/TAF und RPV auf die Kombination FTC/RPV/TAF zu übertragen – wurde seitens des IQWiG nicht gefolgt.</p>	
<p>Übertragbarkeit des Zusatznutzens der Einzelsubstanzen FTC/TAF und RPV auf die Kombination FTC/RPV/TAF</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Patientengruppe (1), d.h. für antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Für die Bewertung lagen keine direktvergleichenden Studien vor. Deshalb wurden, basierend auf der nachgewiesenen Bioäquivalenz, die vorliegenden klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Einzelsubstanzen FTC/TAF und RPV auf die Kombination FTC/RPV/TAF übertragen.</p> <p>Die Bioäquivalenz wurde im Rahmen der Zulassung basierend auf einer Bioäquivalenzstudie erbracht, die zeigen konnte, dass die Kombination FTC/RPV/TAF im Hinblick auf FTC und TAF vergleichbare Plasmaspiegel wie unter FTC/TAF in Kombination mit Elvitegravir (EVG)/Cobicistat (COBI) (Genvoya®) zeigte und im Hinblick auf RPV vergleichbare Plasmaspiegel wie unter der Einzeltablette RPV (Edurant®) vorhanden waren. Des Weiteren wurde gezeigt, dass es wie bei den Einzelsubstanzen auch in der Koformulierung keine Interaktionen zwischen TAF und RPV gibt.</p>	<p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Als dritte Kombinations-partner wurden die Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des dritten Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Dabei liegt die Wahl der drei Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner in Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus wurde in klinischen Studien (TMC278-TiDP6-C209 und TMC278-TiDP6-C215) gezeigt, dass der Wirkstoff RPV eine Überlegenheit gegenüber Efavirenz (EFV) im Kombination mit unterschiedlichen Backbones aus 2 NRTI (darunter auch FTC/Tenofoviridisoproxil [TDF] oder Abacavir plus Lamivudin) aufweist. Der G-BA hat entsprechend für RPV einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie EFV in Kombination mit 2 NRTI (FTC/TDF oder Abacavir/Lamivudin) attestiert [1].</p> <p>In weiteren klinischen Studien zur Untersuchung des Unterschiedes zwischen den NRTI aus FTC/TDF oder FTC/TAF liegen zudem zwei entsprechende Studien vor (GS-US-292-0104, GS-US-292-0111), beide im Kontext eines Vergleichs von EVG/COBI/FTC/TAF mit EVG/COBI/FTC/TDF. Diese Studienergebnisse zeigen eine verbesserte Verträglichkeit, insb. hinsichtlich renaler und ossärer Nebenwirkungen von FTC/TAF gegenüber FTC/TDF. Diese Vorteile wurden bei der G-BA-Nutzenbewertung der Kombination FTC/TAF jedoch nicht gewürdigt und der Zusatznutzen als nicht belegt bewertet, da entsprechende Studien (nach der Auffassung des G-BA) mit dem Kombinationspartner EVG/COBI eine „ungeeignete Vergleichstherapie“ aufgewiesen hätten [2]. Nach Auffassungen der medizinischen Fachexperten sowie der Behandlungsleitlinien hat sie sich jedoch die Behandlung mit EVG/COBI in der Versorgung bereits bewährt und gehört damit – nach Auffassung des vfa – zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Therapiegebiet [3]. Der Nachweis des Zusatznutzens von FTC/TAF ist demnach an formalen Gründen gescheitert.</p> <p>Angesichts der umfangreichen klinischen Daten zu den bereits bewerteten Substanzen FTC/TAF und RPV sowie der vorgelegten Bioäquivalenzstudie zur Fixkombination von FTC/RPV/TAF, sollte der G-BA prüfen, inwieweit eine Übertragbarkeit der Ergebnisse, insb. hinsichtlich des</p>	<p>Für die Patientenpopulationen a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene, b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren, c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren ist jeweils ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt und konnten daher nicht herangezogen werden. Dadurch besteht keine Möglichkeit eines Vergleichs, weder direkt noch indirekt. Somit lässt sich keine Aussage zu einem Zusatznutzen, insbesondere nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ableiten.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bereits festgestellten Zusatznutzens des Wirkstoffs RPV sachgerecht ist. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Zulassungsbehörde die vorgelegten Daten der Bioäquivalenzstudie sowie die klinischen Daten der o.g. 4 RCTs als hinreichend erachtet hat, um auf Grundlage einer Übertragbarkeit die Zulassung auszusprechen. Gemäß §7 Abs. 2 darf die Nutzenbewertung des G-BA den Feststellungen der Zulassungsbehörde nicht widersprechen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - **Rilpivirin** (5. Juli 2012)

[2] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - **Emtricitabin/Tenofoviralafenamid** (3. November 2016)

[3] Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 20. September 2016 von 10.00 Uhr bis 11.05: **Emtricitabin/Tenofoviralafenamid** – Stenografisches Wortprotokoll

5.4 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	07.11.2016
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (Odefsey®) Vorgangsnummer 2016-07-15-D-248
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Ansprechpartner: Valeria Timtschenko, Dr. Özlem Kempkens

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung</p> <p>Janssen-Cilag hat in dem Indikationsgebiet <i>humane Immundefizienzvirus-1 (HIV-1)-Infektion</i> den Wirkstoff Rilpivirin aus der Wirkstoffklasse der nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren entwickelt. Rilpivirin wurde am 28.11.2011 von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA zugelassen und zum 05.07.2012 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit einem Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung bewertet. Rilpivirin ist als Wirkstoff in der Fixkombination Odefsey® (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) enthalten. Vor diesem Hintergrund sehen wir uns als berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Odefsey® und möchten gerne wie folgt Stellung nehmen.</p> <p>Hintergrund</p> <p>Das bewertete Arzneimittel Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (RPV/FTC/TAF) wurde als Fixkombination zugelassen und wird unter dem Handelsnamen Odefsey® geführt. Odefsey® wird bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) und Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml eingesetzt.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat seine Nutzenbewertung A16-49 vom 17.10.2016 in vier Anwendungsgebiete eingeteilt:</p> <p>1. Therapienaive Erwachsene</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren 3. Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene 4. Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</p> <p>In seiner Dossierbewertung wurde die Evidenz durch das IQWiG in dem Anwendungsgebiet der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen herangezogen und evaluiert.</p> <p>Im Folgenden wird zu der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung genommen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evidenztransfer zwischen den bereits bewerteten Wirkstoffen (Rilpivirin und Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) und der Fixkombination dieser Komponenten für das Anwendungsgebiet der therapienaiven Erwachsenen mit HIV-1-Infektion</p> <p>Das IQWiG leitet für die Fixkombination aus Rilpivirin (RPV) und der Sockeltherapie Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (FTC/TAF) keinen Zusatznutzen ab [1]. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom G-BA Efavirenz (EFV) oder RPV oder Dolutegravir (DTG) jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga Tenofoviridisoproxil (TDF) plus Emtricitabin (FTC) oder Abacavir (ABC) plus Lamivudin (3TC) vorgegeben.</p> <p>Position der Janssen-Cilag GmbH:</p> <p>Ein Zusatznutzen kann abgeleitet werden, da bereits alle Komponenten von Odefsey® gegen die zVT EFV in Kombination mit FTC/TDF bewertet wurden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rilpivirin in Kombination mit FTC/TDF im Vergleich zu Efavirenz wurde vom G-BA im Anwendungsgebiet der nicht vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion mit einem Zusatznutzen bewertet [2]. 	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</u> b) <u>nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren</u> e) <u>antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und</u> f) <u>antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren</u></p> <p>Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) ist jeweils ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt und konnten daher nicht herangezogen werden. Dadurch besteht keine Möglichkeit eines Vergleichs, weder direkt noch indirekt. Somit lässt sich keine Aussage zu einem Zusatznutzen, insbesondere nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ableiten.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2) Die Sockeltherapie FTC/TAF gegenüber FTC/TDF zeigte in der frühen Nutzenbewertung bei den nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten weder einen Zusatznutzen noch einen Nachteil [3].</p> <p>Des Weiteren wurde bereits in der Anhörung zu Genvoya® (Elvitegravir/Cobicistat/FTC/TAF) vor dem G-BA am 09.05.2016 von zwei Vertretern der Fachgesellschaften zum Thema Verbesserung der Langzeittoxizität Stellung genommen.</p> <p><i>„Wir sehen eine mögliche Knochentoxizität schon auch als relevant für Erwachsene. Es gibt dazu gute Daten, die dieses Jahr vorgestellt worden sind, eine große Patientenzahl aus den USA. Dort gibt es große Kohorten, die gezeigt haben, dass es bei HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für Frakturen und Knochenerkrankungen gibt. Es ist bei Jugendlichen akzentuierter, spielt aber auch für Erwachsene eine Rolle.“</i> (Dr. Christensen, Vorstandsmitglied dagnä,[4]).</p> <p>Das Zitat von Dr. Christensen bezieht sich auf Kohortendaten der EuroSIDA-Studiengruppe [5]. Diese wurden auf der CROI 2016 präsentiert und zeigten die Auswirkungen einer TDF-Exposition auf das Risiko für Knochenfrakturen in HIV-infizierten Patienten. Hierbei handelte es sich um eine prospek-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tive Analyse von 11.820 HIV-infizierten Patienten. Diese Patienten wurden von Baseline (Januar 2004) bis zu ihrem letzten Besuch oder Tod nachverfolgt, um Knochenfrakturen und femorale Osteonekrose zu erfassen. Ein Zusammenhang mit den oben beschriebenen Knochenfrakturen kann mit den Effekten von TDF auf die Nierenfunktion und die Knochendichte hergestellt werden.</p> <p>Jedoch wird der Einsatz von TDF mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion, proximalen renalen Tubulopathie (führt zur Proteinurie und Phosphat-Verlust) und einer Verringerung der Knochendichte (BMD) assoziiert. Diese durch Tenofovir hervorgerufenen Toxizitäten sind unter TAF aufgrund des niedrigen Plasmaspiegels von Tenofoviridisoproxil weniger ausgeprägt [6-9].</p> <p>Es gibt daher keinen Grund zu der Annahme, dass RPV in Verbindung mit FTC/TAF (Odefsey®) einen anderen Nutzen hat als in der Kombination mit FTC/TDF. Somit lässt sich der bereits gezeigte Zusatznutzen von RPV mit FTC/TDF auf die vorliegende Nutzenbewertung von RPV/FTC/TAF übertragen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung der Janssen-Cilag GmbH:</p> <p>Der bei RPV mit FTC/TDF festgestellte Zusatznutzen in der Population der therapienaiven Patienten kann auf die Kombination RPV/FTC/TAF (Odefsey®) übertragen werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1619/2016-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralafenamid_D-248.pdf, abgerufen am: 04.11.2016. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf, abgerufen am: 07.11.2016. 2012.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228_TrG.pdf, abgerufen am: 07.11.2016. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-211/2016-05-09_Wortprotokoll_end_Elvitegravir.pdf, abgerufen am: 29.08.2016. 2016.
5. Borges, A. H., Hoy, J., Florence, E., Sedlacek, D., Stellbrink, H.-J., Uzdaviniene, V., et al. Antiretrovirals, fractures, and osteonecrosis in a large European HIV cohort. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Boston, MA2016. Verfügbar unter: <http://www.croiconference.org/sessions/antiretrovirals-fractures-and-osteonecrosis-large-european-hiv-cohort>, 2016.
6. Sax, P. E., Wohl, D., Yin, M. T., Post, F., DeJesus, E., Saag, M., et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. Jun 27;385(9987):2606-15. 2015.
7. Gallant, J. E., Daar, E. S., Raffi, F., Brinson, C., Ruane, P., DeJesus, E., et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. Apr;3(4):e158-65. 2016.
8. Mocroft, A., Lundgren, J. D., Ross, M., Fux, C. A., Reiss, P., Moranne, O., et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. Jan;3(1):e23-32. 2016.
9. Wohl, D., Thalme, A., Finlayson, R., Oka, S., Nguyen, T., Guo, S., et al. Renal safety of tenofovir alafenamide in patients at high risk of kidney disease. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Boston, MA2016. Verfügbar unter: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2016/681.pdf>, 2016.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Datum	7. November 2016
Stellungnahme zu	Odefsey® Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (FTC/RPV/TAF)
Stellungnahme von	 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 -0 Fax: 030 – 398 01 93 -20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Fixkombination aus Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (FTC/RPV/TAF) (Odefsey©) wird seit der Zulassung Mitte 2016 sowohl bei vorbehandelten als auch therapienaiven HIV-infizierten Patienten eingesetzt. Gegenüber der bisherigen, seit Ende 2013 zugelassenen Fixkombination aus (FTC/RPV/TDF) (Eviplera©) wurde Tenofovir-Disoproxyfumarat (TDF) durch Tenofovir-Alafenamidfumarat (TAF) ersetzt. TDF und TAF sind beides Vorstufen des mit Adenosinmonophosphat strukturell verwandten Nucleotidanalogs Tenofovir, das intrazellulär zu dem aktiven Tenofovidiphosphat phosphoryliert wird und dann in der Nucleinsäuresynthese mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosintriphosphat konkurriert.</p> <p>In seiner Dossierbewertung vom 12. Oktober 2016 zur Fixkombination FTC/RPV/TAF sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Diese Bewertung fußt auf der Begründung, dass keine Daten zur Bewertung eines möglichen Zusatznutzens von FTC/RPV/TAF im Vergleich zur</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</u></p> <p>b) <u>nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren</u></p> <p>c) <u>antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und</u></p> <p>d) <u>antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren</u></p> <p>Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) ist jeweils ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Patientenpopulationen a), b), c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt und konnten daher nicht herangezogen werden. Dadurch besteht keine</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten und therapie-naiven HIV-infizierten Patienten vorliegen.</p> <p>Bewertung der dagnä:</p> <p>Diese Bewertung des IQWiG kann formal korrekt sein, widerspricht jedoch der Erfahrung aus dem klinischen Alltag. Alle drei Bestandteile der Fixkombination aus FTC/RPV/TAF spielen eine wichtige Rolle in der modernen, sich rasch entwickelnden HIV-Therapie. Die vom GBA zur damaligen Zeit zugrunde gelegte zweckmäßige, Efavirenz-haltige Vergleichstherapie spiegelt heute nicht mehr die gängige Behandlungsstrategie wieder. So ist der Einsatz von Efavirenz, den nationalen und internationalen Leitlinien folgend, in der Erstlinientherapie mittlerweile nicht mehr empfohlen.</p> <p>Die aktuellen Behandlungsstrategien bei therapie-naiven Patienten in Deutschland werden exemplarisch in der PROPHET-Studie (Prospective clinical and pharmacoeconomic outcomes study of different first-line antiretroviral treatment strategies) abgebildet (1). Diese prospektive Beobachtungsstudie wird in Kooperation zwischen dagnä und der Abtei-</p>	<p>Möglichkeit eines Vergleichs, weder direkt noch indirekt. Somit lässt sich keine Aussage zu einem Zusatznutzen, insbesondere nicht im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ableiten.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lung für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen (Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. Jürgen Wasem) durchgeführt. Ziel ist es, repräsentativ für Deutschland anhand unselektionierter, therapienaiver HIV-infizierter Patienten den Therapieerfolg und die Krankheitskosten verschiedener Primärtherapiestrategien zu analysieren. 445 therapienaive Patienten werden prospektiv über zwei Jahre beobachtet. Die Patienten werden in drei frei vom Behandler gewählte Therapiestrategie-Armen behandelt: Integrasehemmer (INI), Protease Inhibitor (PI) oder Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), jeweils in Kombination mit einer im Sommer 2014 in den Leitlinien verankerten Sockeltherapie aus den Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) FTC/TDF oder ABC/3TC. Die erste Analyse der Ausgangs-Daten zeigt, dass im NNRTI-Arm (n=134) nur $\leq 3\%$ der Patienten mit Efavirenz behandelt wurden, hingegen aber 94% mit Rilpivirin. Rilpivirin hat also bereits 2014 Efavirenz bei den NNRTI-basierten Erstlinientherapien abgelöst, insbesondere als Fixkombination FTC/RPV/TDF (Eviplera©). Da der einzige Unterschied zu dem hier zu diskutierenden Fixkombination FTC/RPV/TAF (Odefsey©) der Ersatz</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von TDF durch TAF ist, möchte die dagnä ergänzend auf die vorangegangenen, ausführlichen Stellungnahmen zur Fixkombination FTC/RPV/TDF (Eviplera©), FTC/TAF (Descovy©) und EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®) verweisen.</p>	
<p>Abschließende Bewertung: Aus Sicht der dagnä existiert eine ausreichende Datengrundlage, die ein eindeutig verbessertes Sicherheitsprofil von TAF hinsichtlich renaler und ossärer Komplikationen belegen – und zwar sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten. Zusammenfassend ist die dagnä der Meinung, dass für TAF eindeutig ein Zusatznutzen vorliegt. Das verbesserte renale Sicherheitsprofil von TAF ist unabhängig von der jeweils dritten Substanz zu beobachten. Vor dem Hintergrund einer wahrscheinlich annähernd normalen Lebenserwartung und einer über mehrere Jahrzehnte zu behandelnden Infektion stellt die Einführung von TAF einen großen Fortschritt dar.</p>	(1)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1) First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Durability of initial regimens in the PROPHET study, K. Schewe, M. Bickel, C. Wyen, S. Esser, M. Müller, N. Postel, J. Bogner, H. Schulbin, C. Spinner, E. Wolf, S. Klauke, C. Hoffmann for the PROPHET study group of dagnae e.V. and the Institute for Management of Medicine, University Duisburg-Essen, KIT, 13. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin; 15.-18. Juni 2016; Würzburg.

5.6 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.

Datum	07.11.2016
Stellungnahme zu	IQWiG-Bericht Emtricitabin/Tenofoviralfenamid/Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Geschäftsstelle: Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg – ICH Grindelallee 35 20146 Hamburg Für den Vorstand der DAIG: Prof. Dr. med. Georg Behrens, Präsident Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Wissenschaftlicher Sekretär Dr. Dr. Christoph Koenigs, Schriftführer

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4	<p>Anmerkung:</p> <p>Die DAIG nimmt mit Bedauern zur Kenntnis, dass wieder einmal für nur wenigen HIV-infizierte Jugendlichen über 12 Jahren in Deutschland kein Zusatznutzen konstatiert werden kann. Ähnlich wie bei Verfahren für Emtricitabin/Tenofovirafenamid (E-TAF) für diese Patientengruppe könnten sich gerade bei Jugendlichen E-TAF mit den sich zumindest in den Surrogatparametern für die Knochendichte gegenüber Emtricitabin/ Tenofovir Disoproxilfumerat (E-TDF) vorteilhaft abzeichnenden Eigenschaften als wertvoll erweisen. Kinder und Jugendliche sollten nach unserer Ansicht in Hinblick auf den Knochenaufbau und -stoffwechsel als besonders vulnerable Population angesehen werden. Da für Jugendliche die zweckmäßige Vergleichstherapie alleinig die Kombination aus Efavirenz, Abacavir und Lamivudin festgelegt wurde, wären Vorteile bzw. ein Zusatznutzen des Rilpivirins gegenüber dem Efavirenz, die bei Erwachsene belegt wurden, für Jugendliche übertragbar bzw. extrapolierbar.</p> <p>Die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist (mal wieder) der zentrale Diskussionspunkt des Verfahrens. Hierzu kann die wissenschaftliche Fachgesellschaft nur wenig beitragen, folgt das Verfahren hier doch offenbar eigenen Gesetzen. Die Berücksichtigung von Efavirenz als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV Infektion“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>für Erwachsene ist unter Beachtung aktueller nationaler oder internationaler Therapieempfehlungen zur Behandlung therapienaiver HIV-Patienten überraschend. Andererseits bietet diese Festlegung dem pU verschiedene Möglichkeiten, einen Zusatznutzen in Hinblick auf die Vermeidung von Nebenwirkungen zu demonstrieren. Kombinationen mit Efavirenz entsprechen aber nicht mehr dem Standard und dem Innovationsniveau von antiretroviralen Medikamenten der Erstlinientherapie in Deutschland.</p> <p>Die Interpretation des IQWiG über den fehlenden Zusatznutzen bei nicht-vorbehandelten Patienten ist für uns prinzipiell nachvollziehbar, aber aufgrund einer anderen und einfacheren Begründung. Aus dem für uns wissenschaftlich offensichtlicheren Vergleich TDF/FTC/RPV versus TAF/FTC/RPV ist kein Zusatznutzen für TAF/FTC/RPV zu erwarten, wenn keiner beim Vergleich von TDF/FTC versus TAF/FTC vom IQWiG bzw. G-BA konstatiert wurde. Relevante Interaktionen von TDF oder TAF mit RPV sind nicht anzunehmen.</p> <p>Irreführend ist aber die Festlegung mehrerer zweckmäßiger Vergleichstherapien bestehend aus Kombinationen, die in Hinblick auf ihren Zusatznutzen in vergangenen Verfahren unterschiedlich bzw. konkurrierend eingeschätzt wurden. Wenn TDF/FTC/RPV (A) einen Zusatznutzen gegenüber TDF/FTC/EFV (B) hatte, TDF/FTC/RPV (A) versus TAF/FTC/RPV (C) aber keinen hat (s.o.), wozu dann den Vergleich TAF/FTC/RPV (C) versus TDF/FTC/EFV (B) bemühen</p>	<p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 3. November 2016</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegra-vir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 16. Juni 2016</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015.</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Cobicistat vom 18. September 2014.</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dolutegravir vom 7. August 2014.</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>(bzw. durch die Vergleichstherapie ermöglichen), wenn anschließend Unterschiede aufgrund von RPV versus EFV als nicht bewertungsrelevant angesehen werden und dieser Vergleich wieder auf TAF/FTC versus TDF/FTC reduziert wird? Das so entstehende argumentative (mathematische?) Paradoxon „Wenn $A > B$ und $A = C$, dann $C = B$ (anstelle des zu erwartenden $C > B$) können wir nicht auflösen.</p>	<p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014.</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013.</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin und die Wirkstoffkombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012.</p> <p>zu 4. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Als dritte Kombinationspartner wurden die Wirkstoffe</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des dritten Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Dabei liegt die Wahl der drei Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner in Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.</p>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Entricitabin/Tenofoviralafenamid/Rilpivirin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. November 2016

von 10.55 Uhr bis 11.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Frau Dransfeld
Herr Kandlbinder
Herr Dr. Wisskirchen

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Dr. Meyer-Bunsen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ViiV Healthcare GmbH**:

Frau Dr. Herrmann
Frau Jansen

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG)**:

Herr Prof. Dr. Behrens

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)**:

Herr Dr. Christensen

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen erneut und für diejenigen, die neu sind, zum Anhörungstermin zur Kombination Odefsey hier im Unterausschuss Arzneimittel. Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Oktober 2016, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer und zum anderen die DAIG sowie Sachverständige aus der Praxis Stellung genommen hat, konkret hier von der dagnä, dann Janssen-Cilag, ViiV Healthcare und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wie üblich für das Protokoll erneut zunächst die Anwesenheit von Herrn Kandbinder und Frau Dransfeld konstatieren. Daneben sitzt Herr Dr. Wisskirchen; er hat kein Schild vor sich stehen. Weiter sind anwesend Herr Professor Behrens von der DAIG – jawohl – und Herr Dr. Christensen – er war eben schon da. Seien Sie erneut herzlich willkommen. Darüber hinaus ist Herr Dr. Meyer-Bunsen von Janssen anwesend – ja –, ebenso Herr Rasch und Herr Werner, die ich erneut begrüße. Dann sind anwesend Frau Dr. Herrmann von ViiV – ja – und Frau Jansen ebenfalls von ViiV – jawohl. Damit haben wir dieser Formalie Genüge getan.

Es folgt auch wieder der standardmäßige Hinweis – für diejenigen Leute von Gilead, die eben schon da waren, ist er redundant –, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte ich Sie, jeweils das Mikrofon zu benutzen und den Namen, das entsendende Unternehmen oder die entsendende Institution zu nennen.

Ich würde einleitend dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur kurzen Stellungnahme auf die Stellungnahme des IQWiG geben. Für uns benenne ich auch wieder zwei, drei Punkte, die von Bedeutung sind. Wir haben hier Ergebnisse aus einer Phase-1-Studie mit gesunden Patienten. Deshalb muss man sich die Frage stellen, warum auf klinische Studien mit Patienten im Anwendungsgebiet HIV verzichtet worden ist. Dann steht die Frage, ob die Übertragung von Ergebnissen aus klinischen Studien, die nur eine Komponente der neuen Kombination untersuchen, auf die gesamte neue Kombination möglich ist. Eine Frage, die sicherlich auch kurz erwähnt werden müsste, lautet: Muss die zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche von zwölf bis 18 Jahren geändert oder unter Umständen um weitere Wirkstoffe ergänzt werden? Das sind aber nur drei Fragen, die wir gerne jedenfalls kurz ansprechen würden. – Wer macht die Einführung? – Frau Dransfeld. – Bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead): Nochmals schönen guten Morgen, sehr geehrter Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Odefsey ist eine Kombination aus dem NRTI-Backbone Emtricitabin und Tenofovirafenamid. Über diesen Backbone sprechen wir jetzt tatsächlich schon zum dritten Mal in diesem Jahr. Der Kombinationspartner ist in diesem Fall das Rilpivirin, ein NNRTI, kurz die Kombination RF-TAF. Wir sind heute also wieder einmal hier, um über ein TAF-basiertes neues Kombinationspräparat zu sprechen, dieses Mal allerdings in einer speziellen Konstellation. – Herr Hecken, Sie hatten das gerade schon einmal angesprochen.

Die Zulassung von RF-TAF beruht nämlich nicht auf klinischen Daten zu dieser Kombination, sondern auf Bioäquivalenzstudien. Hier wurden einerseits Studien herangezogen, die mit der Kombination FTC-TAF und Elvitegravir/Cobicistat gemacht wurden; andererseits wurden Studien herangezogen, die mit Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir-Disoproxil

gemacht wurden. Insofern diskutieren wir hier heute auch nicht über klinische Daten, weil einfach schlichtweg keine vorliegen, sondern über eine ganz andere Fragestellung – Sie hatten es gerade angesprochen –, nämlich eine mögliche Übertragbarkeit des Zusatznutzens.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten ist entweder der Backbone TDF FTC oder der Backbone Abacavir (3TC) in Kombination mit Dolutegravir, Rilpivirin oder Efavirenz. Für Rilpivirin hat der G-BA im Jahr 2012 im Vergleich zu Efavirenz einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt, und dies sowohl für die Monosubstanz in Kombination mit unterschiedlichen Backbones als auch für das Kombinationspräparat mit TDF und FTC.

Nun ist Rilpivirin – meines Erachtens ist dies das Dilemma – einerseits in der Situation, heute ebenfalls Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu sein. Andererseits ist unserer Auffassung nach der Zusatznutzen gegen Efavirenz nach wie vor gültig. Insofern sind wir der Überzeugung, dass man diesen Zusatznutzen bei den nicht vorbehandelten Patienten – so hatten wir es ja auch im Dossier beschrieben – entsprechend hier übertragen kann. – Damit wären wir mit den Ausführungen von unserer Seite tatsächlich an dieser Stelle bereits fertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Eine Frage noch einmal zu dieser Argumentationslinie: In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie zum einen, dass Sie Efavirenz nicht mehr für eine relevante, zweckmäßige Vergleichstherapie halten. Gleichzeitig wollen Sie aber aus dem Vergleich von Rilpivirin zu Efavirenz einen Zusatznutzen ableiten. Das passt für mich nicht zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Nein, wir wollen das nicht gleichzeitig, sondern entweder/oder. Es ist vollkommen klar: Entweder ist Efavirenz Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten; das ist derzeit der Fall, und deswegen ist in der derzeitigen Lage unserer Auffassung nach ein Zusatznutzen abzuleiten. Wenn entschieden wird, dass Efavirenz aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie herausfällt, ist selbstverständlich auch der Zusatznutzen hinfällig. Also, das ist nicht Und, sondern Entweder-Oder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Das kann nicht sein. – Okay, Herr Müller.

Herr Müller: Ich darf vielleicht doch noch einmal diese Frage beleuchten. Wir haben bei den Erwachsenen Efavirenz, Rilpivirin und Dolutegravir, und wir haben bei den Kindern ausschließlich, bisher jedenfalls, Efavirenz. Da würden wir Sie gern noch einmal fragen, wie Sie das für die Gruppe der Jugendlichen und der Kinder beurteilen.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Es ist durchaus auffällig, dass die Festlegung bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche eben nur auf eine Kombination vorgenommen ist. Die Herausforderung in diesem Bereich, der ja nur wenige Patienten, 200 bis 300 Kinder in Deutschland, mit einer Indikation zur Behandlung ihrer meist konnatalen HIV-Infektion umfasst, ist erst einmal die Restriktion der Zulassung von bestimmten Medikamenten, und in der Realität fühlen sich die Behandler zunächst einmal verpflichtet, hierbei Medikamente mit der entsprechenden Zulassung einzusetzen. Vergleichsstudien von bestimmten Kombinationen

mit unterschiedlicher Wirksamkeit oder Effektivität bei diesen Kollektiven sind sehr limitiert. Da gibt es also viele individuelle Entscheidungen.

Aus dem ersten Stand heraus ist diese Kombination, die als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt wurde, sicher mit der Zulassung übereinstimmend; aber es gibt eine Reihe von Alternativen, die bei den Kindern eingesetzt werden, zunehmend auch Integrase-Inhibitoren, zum Beispiel das Raltegravir, das schon seit einiger Zeit eine Zulassung in Bezug auf Kinder auch hinunter bis zu jüngeren Kindern hat. Daher ist es schwierig nachzuvollziehen, warum hier eine solche eher restringiertere Festlegung gilt, obwohl der Behandlungsalltag eher von einer breiteren, wenn auch nicht so umfangreich evaluierten Perspektive lebt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Behrens. – Anmerkungen dazu? – Fragen dazu? – Keine mehr. Möchte jemand von den Fachgesellschaften oder von den anderen pharmazeutischen Unternehmern noch etwas dazu sagen? – Niemand. – Frau Dransfeld, Herr Kandl-binder, Herr Wisskirchen? – Ja, dann Herr Müller.

Herr Müller: Auch wenn Sie nichts sagen möchten, würde ich doch noch einmal ganz explizit fragen, denn der Bundesausschuss hat ja für die therapienaiven Patienten die Alternative Efavirenz, Rilpivirin oder Dolutegravir aufgezeigt. Diese drei Substanzen sehen wir sämtlich als geeignet und auch als zweckmäßig für die Behandlung. Wie würden Sie diese drei Substanzen aus Ihrer Versorgungskennntnis einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Wie der Blick in die Leitlinien zeigt, ist Efavirenz ein Medikament, das ausweislich großer Datenmengen auch einen gewissen Leidensdruck mit sich bringt. Wir wissen, dass dieses Medikament – das ist hier vielfach untersucht worden – eine Reihe von Nebenwirkungen verursachen kann, so neurologische, psychiatrische Nebenwirkungen. Es gibt aus großen Querschnittsuntersuchungen auch Hinweise für eine höhere Rate oder die Gefahr einer Suizidalität unter dieser Medikation, vor allem von Patienten mit Depressionen in der Vorgeschichte.

Alle diese Aspekte sind sowohl im Rahmen der Erstellung der Leitlinien als auch im klinischen Alltag wichtige Faktoren für uns. Wir halten sie zum Teil eben auch für patientenrelevant. Deswegen rückt das Medikament in seiner Bedeutung sowohl in den Leitlinien als auch im klinischen Alltag nach hinten.

Ich denke, dass auch die Intention der Fachgesellschaft ist, Innovationen nach einer gewissen Zeit tatsächlich an einem adäquaten Standard zu messen, der sich über die Zeit eben auch verändert. Die HIV-Medizin ist dafür vielleicht ein gutes Beispiel. Deswegen ist sicherlich die Konstellation, wie sie hier besteht – das haben wir in unserer Stellungnahme auch versucht deutlich zu machen –, etwas schwierig für uns zu verstehen, aber auch nicht aufzulösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Ergänzung von Herrn Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Wir hatten in unserer Stellungnahme auch eine Studie erwähnt, die PROPHET-Studie, die wir zurzeit durchführen, um ein wenig den klinischen Alltag in Deutschland abzubilden: Was machen tatsächlich die Schwerpunktbehandler, wenn sie Patienten neu auf eine HIV-Therapie einstellen? Erste Daten dazu sind bereits veröffentlicht. Es geht um fast 450 Patienten. Da ist es tatsächlich so, dass das Efavirenz zu unter 3 Prozent

eingesetzt wurde. Meines Erachtens spiegelt dies auch noch einmal ein Stück weit die Realität wider: Es ist in der Leitlinie als Firstline-Therapie nicht mehr empfohlen, es wird nicht eingesetzt und hat mittlerweile tatsächlich nur noch eine sehr eingeschränkte klinische Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Dazu habe ich noch eine Nachfrage; das betrifft dann die Neueinstellungen. Wie ist Ihrer Einschätzung nach die Situation, wenn man auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die heutzutage erfolgreich auf eine Kombination mit Efavirenz eingestellt sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Es sind zunehmend weniger Patienten, die tatsächlich auf einem solchen Regime sind; das muss man so deutlich sagen. Es gibt Patienten, die gut darauf laufen. Die Nebenwirkungen, die Professor Behrens gerade schon beschrieben hat, treten gehäuft auf, aber sicherlich nicht bei allen Patienten. Es gibt einige wenige, bei denen das gut geht.

Interessanterweise ist es so, dass Patienten sich auch ein Stückchen an die Nebenwirkungen gewöhnen. Man muss sich mitunter bemühen, wenn Patienten Jahre auf einem solchen Regime sind, solche Nebenwirkungen noch einmal abzufragen. Es ist mitunter so, dass dann, wenn man die Patienten auf ein anderes Therapieregime umstellt, sie dies tatsächlich als Erleichterung erfahren, sich also an Schlafstörungen gewöhnt haben, an Alpträume gewöhnt haben und das plötzlich ein Stückchen zum Alltag gehört. Das ist immer wieder ein Thema, das wir dann auch mit den Patienten aufbringen. Aber es gibt Patienten, die gut laufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen oder Ergänzungen? – Keine. Wenn es keine Fragen mehr gibt, dann würde ich Ihnen einfach die Möglichkeit geben, noch drei, vier Sätzchen zu äußern. – Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich denke, ich kann es genauso kurz machen, wie die Anhörung war: Der Dreh- und Angelpunkt ist hier sicherlich Efavirenz. Unserer Auffassung nach sollte Efavirenz nicht mehr Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein, weil es einfach nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und damit dem vierten Kriterium in der Verfahrensordnung entspricht.

Wenn Efavirenz nach wie vor festgelegt ist und bleibt, dann ist unserer Auffassung nach ein Zusatznutzen für das Rilpivirin für die Population der nicht vorbehandelten Patienten abzuleiten. Wenn dies nicht der Fall sein sollte, dann wäre natürlich auch der Zusatznutzen hinfällig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Für diejenigen, die nur für diese Anhörung gekommen sind, war es ein kurzes Gastspiel; eben hat es ja ein bisschen länger gedauert. Danke, dass Sie da waren. – Wir werden das jetzt zu würdigen und zu werten haben. – Damit ist diese Anhörung geschlossen

Schluss der Anhörung: 11.10 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

**Vorgang: 2016-B-047
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid**

Stand: Juni 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen > 12 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (vom 19.03.2015)
Cobicistat (vom 18.09.2014)
Dolutegravir (vom 07.08.2014)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet) (vom 19.06.2014)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (vom 05.12.2013)
Rilpivirin (vom 05.07.2012)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (vom 05.07.2012)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofovir- alafenamid (FTC/RPV/TAF) J05AR19 Odefsey®	„Odefsey® wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und eine Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/mL aufweisen. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“
Proteasehemmer (PI)	
Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Crixivan ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsene angezeigt.
Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®</p>	<p>REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert.</p> <p>Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor.</p> <p>Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.</p>
<p>Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®</p>	<p>APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind.</p> <p>APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.</p> <p>Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von APTIVUS bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.</p> <p>Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von APTIVUS leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten.</p>
<p>Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®</p>	<p>PEZISTA 400 zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten.</p> <p>PREZISTA 400 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die:</p> <ul style="list-style-type: none">• antiretroviral nicht vorbehandelt (ART-naïv) sind.• ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir-Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von ≥ 100 × 10⁶ Zellen/l besitzen. <p>Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART- vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.</p> <p>PREZISTA 150 zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>PREZISTA 150 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden. • Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht. <p>Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART- vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.</p>
Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)	
<p>Zidovudin (ZDV/AZT) J05AF01 Retrovir®</p>	<p>Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind.</p> <p>Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen.</p>
<p>Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®</p>	<p>VIDEX ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.</p>
<p>Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®</p>	<p>Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.</p>
<p>Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch</p>	<p>Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.</p>
<p>Abacavir (ABC) J05AF06 Ziagen®</p>	<p>Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Tenofovir disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.</p>
<p>Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)</p>	
<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs). Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren.</p>
<p>Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch</p>	<p>Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm³ oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit Pis wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p>
<p>Etravirin (ETV)</p>	<p>INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>J05AG04 Intelence®</p>	<p>bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen INTELENCE in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®</p>	<p>Edurant in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>
<p>Integrase-Inhibitoren (INI)</p>	
<p>Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®</p>	<p>ISENTRESS® ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen.</p>
<p>Elvitegravir¹ (EVG) J05AX11 Vitekta®</p>	<p>Vitekta wird gleichzeitig mit einem mit Ritonavir geboosterten Proteaseinhibitor und anderen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen Elvitegravir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p>
<p>Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®</p>	<p>Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.</p>
<p>Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen</p>	
<p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofovir-afenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) J05AR18</p>	<p>Genvoya wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Genvoya®	
Lamivudin und Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch	ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2).
Abacavir und Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Kivexa®	Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist .
Emtricitabin und Tenofovir-disoproxil (FTC/TDF) J05AR03 Truvada®	Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.
Emtricitabin und Tenofovir- alafenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy®	Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Abacavir und Lamivudin und Zidovudin (ABC/3CT/AZT) J05AR04 Trizivir®	Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nucleosidanaloga beruhen. Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen. Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nucleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Trizivir nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Trizivir nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>
<p>Efavirenz und Emtricitabin und Tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) J05AR06 Atripla®</p>	<p>Atripla ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Atripla wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe von Atripla führen. Der Beleg des Nutzens von Atripla ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden. Zur Anwendung von Atripla bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Atripla und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.</p>
<p>Emtricitabin und Rilpivirin und Tenofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) J05AR08 Eviplera®</p>	<p>Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden.</p>
<p>Cobicistat und Elvitegravir und Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (COBI/EVG/FTC/TDF) J05AR09 Stribild®</p>	<p>Stribild 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 drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.</p>
<p>Lopinavir und Ritonavir (LPV/RTV)</p>	<p>Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Kindern über 2 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

J05AR10 Kaletra®	Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen.
Dolutegravir und Abacavir und Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.
Darunavir und Cobicistat ¹ (DRV/COBI) J05AR14 Rezolsta®	Rezolsta ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen ab 18 Jahre zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von REZOLSTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).
Atazanavir und Cobicistat ¹ (ATV/COBI) J05AR15 Evotaz®	Evotaz ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen indiziert. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen, mit Resistenz gegen Atazanavir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
Andere antivirale Mittel	
Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®	Fuzeon wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei HIV-1-infizierten Patienten, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein.
Maraviroc (MVC)	CELENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Diese Indikation beruht auf den Verträglichkeits- und

¹ zugelassen, aber derzeit nicht verfügbar in Deutschland

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

J05AX09 Celsentri®	Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten.
Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®	Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	12
Indikation:	13
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	13
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	12
Cochrane Reviews	21
Systematische Reviews	27
Leitlinien	50
Ergänzende Dokumente	70
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	73
Literatur:	75
Anhang	79

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Infektionen mit Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.05.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 829 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 36 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen:

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Anti-Retroviral Therapy
ARV	antiretroviral
ATV/r	Atazanavir/ritonavir-boosted
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AZT	Azidothymidin (Zidovudin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
cobi	cobicistat
CrCl	creatinine clearance
d4T	Stavudin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ddl	Didanosin
DRV/r	Darunavir/ritonavir-boosted
DTG	dolutegravir
EFV	Efavirenz
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat-boosted
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	integrase strand transfer inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPV/r	Lopinavir/ritonavir-boosted
MD	Mean differences
MVC	Maraviroc
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir

TDF	Tenofovir disoproxil(fumarat)
VL	Viral load
WHO	World Health Organization
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ZDV	Zidovudin

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2016 [23].</p> <p>Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A15-55</p> <p>neu</p>	<p>Fragestellung Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Vgl. zu Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\ 000$ HIV-1RNA-Kopien/ml</p> <p>Ergebnis/Fazit Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatz-nutzens von Rilpivirin: Zusatznutzen nicht belegt</p>														
<p>IQWiG, [21] 2016.</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A15-61</p> <p>neu</p>	<p>Fragestellung 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.</p> <p>Population und zweckmäßige Vergleichstherapie Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF</p> <table border="1" data-bbox="464 958 1321 1249"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Therapienaive Erwachsene</td> <td>Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotid-analoga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Therapienaive Jugendliche^b</td> <td>Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Vorbehandelte Erwachsene</td> <td rowspan="2">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.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Vorbehandelte Jugendliche^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>Ergebnis/Fazit <u>Therapienaive Erwachsene:</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</p> <p><u>Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahre mit einem KG von mind. 35kg:</u> Zusatznutzen nicht belegt</p> <p><u>Vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Männer: Zusatznutzen nicht belegt ○ Frauen: Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen <p><u>Vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)</u> Zusatznutzen nicht belegt</p> <p><u>Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahre mit einem KG von mind. 35kg:</u> Zusatznutzen nicht belegt</p>	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
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														
<p>G-BA, 2015 [10]. Beschluss des</p>	<p>Fazit:</p>														

<p>Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [19]</p>	<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-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.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt</p> <p>und</p> <p>e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> 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.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviral Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--	--

<p>G-BA, 2014 [12].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet), 19. Juni 2014</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [25]</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ 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. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u></p> <p>⇒ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2014 [9].</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir, 7. August 2014</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [18]</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Eckpunkte der Entscheidung:</u></p> <p>⇒ Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dolutegravir ist der 15. Februar 2014.</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay ®) gemäß Fachinformation:</u></p> <p>⇒ Dolutegravir (Tivicay®) ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u></p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 J.</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption</p>

	<p>darstellt</p> <p>⇒ (1) zVT = Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-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.</p> <p>⇒ (1) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p>⇒ (2) zVT = 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.</p> <p>⇒ (2) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [8].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat, 18. September 2014</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Cobicistat (Tybost®) wird als pharmakologischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die pharmakokinetische Verstärkung (Booster) für Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen ist: <u>Ritonavir</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>

<p>G-BA, 2013 [11].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil, 05. Dezember 2013</p> <p>Vgl. IQWiG, 2013[20]</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil (Stribild®) zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u></p> <p>a) Therapienaive Patienten</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Therapieerfahrene Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind</p> <p>⇒ zVT = 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.</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2012 [13].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil, 5. Juli 2012.</p> <p>Vgl. IQWiG 2012 [24] und IQWiG 2012 [17].</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u></p> <p>⇒ Eviplera® wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin:</u></p> <p>⇒ Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2012 [14].</p> <p>Beschluss des</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p>

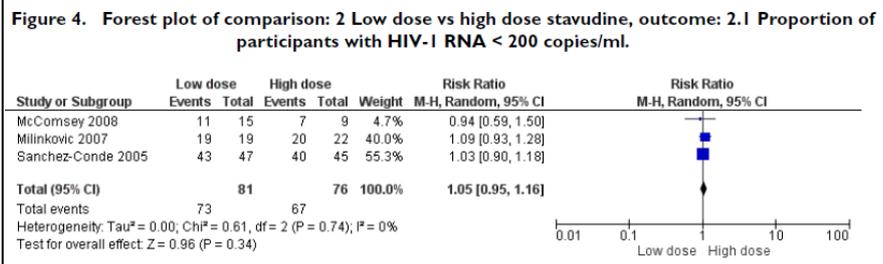
<p>Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin, 05. Juli 2012</p> <p>Vgl. IQWiG 2012 [22] .</p>	<p>⇒ Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von \leq 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:</u></p> <p>⇒ Beleg für einen <u>geringen Zusatznutzen.</u></p>
--	---

Cochrane Reviews

<p>Magula N, Dedicoat M, 2015 [29].</p> <p>Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ Evaluate the evidence supporting the effects of stavudine at dosages that are lower than standard dosage and the applicability of available data in resource-limited settings where stavudine use plays a critical role.</p> <p>⇒ Compare the <u>safety</u> and <u>virologic efficacy</u> of low dose versus high dose stavudine for treating HIV-1 infection.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Types of studies: blinded and non-blinded RCTs</p> <p>Population: HIV infected adults treated with combination ART</p> <p>Intervention: Low dose stavudine</p> <p>⇒ Low dose stavudine is described as the stavudine dosage of 30 mg BD or less for patients with a BW of 60 kg or more and less than 30 mg BD for patients with a BW of less than 60 kg</p> <p>Komparator: high dose stavudine</p> <p>⇒ High dose stavudine is described as the standard dosage of 40 mg BD or greater for patients with a body weight of 60 kg or more and 30 mg BD dosage for those with a body weight of less than 60 kg</p> <p>Endpunkt:</p> <p>⇒ Primary Outcomes: Viral load < 200 copies/ml; Major side-effects leading to drug discontinuation such as lactic acidosis, pancreatitis or severe peripheral neuropathy</p> <p>⇒ Secondary Outcomes: Less severe side-effects e.g. mild peripheral neuropathy, lipodystrophy, rash, etc.</p> <p>Suchzeitraum: 1996 to 2008 (conducted on 10 Sep. 2008); searches were repeated on 5 June 2009 for 2008 to 2009, on 23 November 2012 for 2009 to 2012 and on 5 February 2014 for 2012-2014.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=157)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>⇒ Cochrane Collaboration tool (Higgins 2008) for assessing the risk of bias for each individual study</p> <p>Using comprehensive search strategies, which included searching scientific literature from a wide range of databases, published or unpublished, written in any language to minimized the potential for reporting bias</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • studies were at a high risk of selection, performance/detection and selective outcome reporting biases <p>Primary Outcomes</p> <p>Viral load < 200 copies/ml</p> <p>⇒ cut-off for viral load suppression is reported at different levels in each</p>

of the studies:

- The trials of McComsey 2008 & Sanchez-Conde 2005 using a cut-off of 50 copies/mL
- Milinkovic 2007 using a cut-off of 200 copies/mL.



Major side-effects

- ⇒ There were no differences in lactic acidosis between the low dose and high dose stavudine arms and no reported major side-effects that led to discontinuation of treatment in all three trials.
- ⇒ There were no associated significant changes in body fat composition.

In the Milinkovic 2007 and McComsey 2008 there was an increase in limb fat in both the low dose arms and a reduction in both high dose arms, however the changes were not statistically significant.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- ⇒ The most significant finding of this review is that in all three trials, participants were all ART experienced and had sustained virologic suppression at the time of enrolment.
- ⇒ This systematic review identified only three small trials that evaluated virologic efficacy and safety of high dose versus low dose stavudine.
- ⇒ All three trials were conducted in developed countries and none reported from developing countries yet stavudine remains a component of ART combination therapy in many developing countries.
- ⇒ It was not possible to perform a meta-analysis on these trials. Individual results from the trials were imprecise and have not identified a clear advantage in virologic efficacy or safety between low and high dose stavudine.

Furthermore, enrolled participants were treatment experienced with sustained virologic suppression and so existing data cannot be generalized to settings where stavudine is currently used in ART naive patients with high viral loads. Stavudine dose reduction trials in ART naive patients, in developing countries where stavudine is still being used are warranted as the phasing out of stavudine that is recommended by WHO may not be immediately universally feasible.

Cruciani M et al., 2013 [4].

1. Fragestellung

- ⇒ The aim of this review is to combine randomised, controlled trials to

<p>Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV</p>	<p>examine whether in patients with undetectable viraemia simplification treatment with ABC-based triple-nucleoside combinations has similar rates of efficacy and tolerability compared with a continued PI regimen or simplification with NNRTIs (efavirenz or nevirapine) containing regimen. Meanwhile, it offers the opportunity to address the risk of cardiovascular disease in ABC-treated patients and comparators.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Chronically HIV-infected adult patients treated with a PI-containing regimen (PI or boosted PI), with undetectable viral load (HIV-1 RNA below the cut-off value as defined in individual studies).</p> <p>Intervention/Komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continue the PI regimen or switch to a simplification maintenance regimen, including 2. Switch to a NNRTI (EFV or NVP) containing regimen, or 3. Switch to a triple-NRTI regimen (ABC-AZT-3TC (Trizivir®)) <p>1 and 2 are controls, 3 is the experimental intervention. If a trial had all three options, we compared the experimental group to each of the 2 control groups (1 vs 3, and 2 vs 3); in this case, to avoid double-counts in the experimental group, we split the 'shared' group (3 NRTI) into two groups with smaller sample size, and include two independent comparisons.</p> <p>Endpunkte</p> <p>⇒ Primary Outcomes: Proportion of patients discontinuing or switching antiretroviral therapy due to virologic failure; Rates of patients with adverse events requiring treatment interruption or switching, or both; Overall rates of treatment interruption or switching, or both; Death (all cause); Occurrence of myocardial infarction and cardiovascular disease; Occurrence of new</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=1675)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ low risk of bias trials in most of the domains considered</p> <p>⇒ All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed after a successful treatment with PI containing ART.</p> <p>⇒ <u>Overall failure</u> (8 studies, n=1.606); Triple nucleoside combination (N=693 participants) vs PI continuation (n=466) vs. NNRTI simplification (n=477):</p> <p>no significant difference between triple nucleoside combination and controls (RR 0.88, 95%CI 0.74 to 1.04), either PI-based (RR 0.80, 95%CI 0.62 to 1.03) or NNRTI based (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24). There was some degree of heterogeneity, and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ <u>Virologic Failure</u> (8 studies, n=1,587); Triple nucleoside combination</p>

	<p>(n=689) vs. PI continuation (n=461) vs. NNRTI simplification (n=437):</p> <p>no significant difference triple nucleoside combination and controls (RR 1.39, 95% CI 0.95 to 2.02), either PI-based (RR 1.49, 95% CI 0.72 to 3.08) or NNRTI based (RR 1.32, 95% CI 0.89 to 1.97), though the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls. A random effect model was applied (I2 = 18 %).</p> <p>⇒ <u>Discontinuation for Adverse Events</u> (8 studies, n=1,597); Triple nucleoside combination (n=689) vs. PI continuation (n=461) or to NNRTI simplification (n=447):</p> <p>no significant difference between triple nucleoside combination and controls (RR 0.68, 95% CI 0.44 to 1.07), either PI-based (RR 0.77, 95% CI 0.39 to 1.53) or NNRTI based (RR 0.63, 95% CI 0.34 to 1.18), the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of lower incidence of side effects in the experimental group. There was substantial heterogeneity (I2 =57%), and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ <u>Change in lipids and in CD4 cells</u> from baselines were reported in 7 studies, but inconsistency in reporting these data did not allow quantitative analysis.</p>
	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>⇒ The strategy of switching to triple nucleoside regimens shows weak evidence of lower incidence of side effects and a higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls.</p> <p>⇒ Simplification with 3NRTI holds the advantages of preserving other classes of antiretroviral drugs, to lower blood lipids, and to be cost effective and simple to administer. Thus, simplification with triple nucleoside regimens AZT + 3TC + ABC should be still considered for individuals who are unable to tolerate or have contraindications to NNRTI or PI based regimens.</p> <p>⇒ Though studies in the current review were conducted between 2001 and 2010, the large majority of patients from studies analysed received old PI regimens (e.g., indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) not longer recommended by International Guidelines.</p>
<p>Shey MS et al., 2013 [33]. Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple nucleoside combination.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-infected, antiretroviral-naive patients (> 13 year)</p> <p>Intervention/Komparator: Treatment of HIV infection with co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine as initial therapy vs. treatment based on PIs or NNRTIs</p> <p>Endpunkte:</p>

- Primary Outcomes: suppression of viral activity;
- Secondary Outcomes: CD4 cell count, Severe adverse events, Clinical lipodystrophy manifestations, Total cholesterol, Triglyceride level, Treatment adherence

Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche: bis 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2247)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE

3. Ergebnisdarstellung

Virological failure (3 trials, n=1687)

- no significant difference between NRTIs and those on either PI-based or NNRTI-based therapy (RR 1.14, 95% CI 0.56 to 2.32), moderate quality of evidence
- There was significant heterogeneity between the included trials.
- 2 studies (n=540) did not find a significant difference in the incidence of virological failure between participants on NRTIs and those on a PI (i.e. nelfinavir or atazanavir) (RR 0.82, 95% CI 0.50 to 1.36; heterogeneity P= 0.21, I²=35%).
- 1 Study (n=1147) found that participants on NRTIs had a significantly higher incidence of virological failure than did those on the NNRTI efavirenz (RR 1.93, 95% CI 1.46 to 2.55).

Virological suppression (4 studies, n=2247)

- No significant difference between NRTI and controls (RR 0.97 [95% CI 0.75;1.12], moderate quality of evidence)
- There was significant heterogeneity between the four studies.
- 3 Studies finding no significant differences between comparison groups and 1 study finding NRTIs to be inferior to efavirenz.

CD4+ cell counts: no significant differences between NRTIs and either PIs or NNRTIs (3 trials, n=1687: mean difference -0.01, 95% CI -0.11 to 0.09, I²=0%, moderate quality of evidence),

Severe adverse events: no significant difference (4 trials; n=2247: RR 1.22, 95% CI 0.78 to 1.92, I²=62%, moderate quality of evidence)

Hypersensitivity reactions: no significant difference (4 trials, ; n=2247, RR 4.04, 95% CI 0.41 to 40.02, I²=72%, moderate quality of evidence).

4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren

- We found that co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine remains a viable option for initiating anti-retroviral therapy, especially in HIV-infected patients with pre-existing hyperlipidaemia and those who do not tolerate ritonavir. The varied geographical locations of the included trials augment the external validity of our findings.

	<ul style="list-style-type: none">• We are moderately confident in our estimate of the treatment effects of the triple NRTI regimen as initial therapy for HIV infection. In the context of the GRADE approach, such moderate quality of evidence implies that the true effects of the regimen are likely to be close to the estimate of effects found in this review.
--	--

Systematische Reviews

<p>Li SI et al., 2014 [28]. Effectiveness and Safety of Rilpivirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Treatment-Naive Adults Infected with HIV-1: A Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to determine the effectiveness and safety of rilpivirine in treatment-naive adults Infected with HIV-1</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: treatment-naive adults infected with HIV-1</p> <p>Intervention: RPV (Rilpivirine)</p> <p>Komparator: EFV (Efavirenz)</p> <p>Endpunkt: effectiveness and safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to October 2013 in Medline, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Controlled Trial Register database, CBMdisc, and Chinese Medical Current Contents (CMCC)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2522)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Included studies with high quality (weighted Jadad score =4,0) • No significant difference in the viral load between the RPV group and the EFV group (RR, 1.03; 95% CI, 0.99-1.07; I²=0%) • No sign. differences in mean changes from baseline in CD4 cell counts at week 48 between RPV group and EFV group (RR, 1.04; 95% CI, 0.85-1.24; I²=70,6%). • higher risk of virological failure at week 48 for RPV (RR, 1.70; 95% CI, 1.21-2.38; I²=0%) • lower risk of rash (any grade) at week 48 for RPV than for EFV (RR, 0.11; 95% CI, 0.03-0.33; I²=37,4%) • lower incidence of neurological events of interest with RPV than with EFV (RR, 0.52; 95% CI, 0.45, 0.60; I²=29,8%)
<p>Hemkens LG et al., 2015 [16]. Comparative effectiveness of</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based treatments, including commonly used fixed dose co-formulations, on various patient-important outcomes and surrogate markers in ART-naive patients</p>

tenofovir in
treatment-naive HIV-
infected patients:
systematic review
and meta-analysis

neu

2. Methodik

Population: adult HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy

Intervention: TDF based treatment

Komparator: any other ART without TDF

Endpunkte:

- mortality, AIDS-defining events, virological failure,
- fractures, cardiovascular events, renal failure, rash,
- quality of life,
- CD4 cell count, HDL-, LDL-, total cholesterol, triglycerides, estimated glomerular filtration rate (eGFR), proteinuria, bone mineral density (BMD), and body fat change.

Literatursuche: up to 01/2015 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Science Citation Index, and the WHO Global Health Library

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 trials (8297 patients)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool

3. Ergebnisse

Study quality

- High risk of bias in 17 of 22 studies due to open study design, unclear randomization process and high attrition bias (large proportions of randomized patients not or not clearly included in analyses)
- Low risk of bias in 2 studies
- Unclear risk of bias in 3 studies

Results: TDF-based regimens versus other regimens

- Clinical events and deaths (18 studies): no sign. differences
 - RR for death: 0.88 (95%CI 0.60 to 1.30), $I^2=0\%$
 - RR for AIDS: 0.82 (95%CI 0.58 to 1.16), $I^2=0\%$
 - RR for fractures: 0.97 (95%CI 0.68 to 1.37), $I^2=0\%$
 - Effects similar in studies comparing TDF/FTC with ABC/3TC.
- no outcome data on quality of life
- Data on cardiovascular events, renal failure, proteinuria, and rash were very inconsistently reported using very heterogeneous definitions and were therefore not pooled
- Virological failure at 48 weeks (16 trials): no sign. differences
 - RR for "free of virological failure" (HIV-1-RNA levels <50 copies/ml) 1.03 (95%CI 0.99–1.07), $I^2=50\%$

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Similar effects in trials comparing TDF/FTC with ABC/3TC (RR 1.02; 0.95–1.10), $I^2=79\%$ • CD4 cell count (14 trials): no sign. difference <ul style="list-style-type: none"> ○ :mean difference (MD ;95%CI): 0.55 cells/ml (-15.24 to 16.33); $I^2=72\%$ • Lipid levels (8 trials): significantly decreased with TDF-based regimens versus other regimens: MD (95%CI): <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-cholesterol -9.53 mg/dl (-12.16 to -6.89); $I^2=14\%$ ○ HDL-cholesterol -2.97 mg/dl (-4.41 to -1.53); $I^2=39\%$ ○ total cholesterol -18.42 mg/dl (-22.80 to -14.04); $I^2=54\%$ ○ triglycerides -29.77 mg/dl (-38.61 to -20.92); $I^2=0\%$ ○ Similar effects in trials comparing TDF/FTC-based regimens with ABC/3TC-based regimens. • Estimated glomerular filtration rate (8 trials) <ul style="list-style-type: none"> ○ Renal function significantly decreased over 48 weeks with TDF-based regimens vs other regimens: mean difference (95%CI): -3.47 ml/minute(-5.89 to -1.06); $I^2=74\%$ • Bone mineral density (4 trials) <ul style="list-style-type: none"> ○ greater relative decrease with TDF-containing treatments: MD (95%CI): hip: -1.41% (-1.87 to -0.94; $I^2=0\%$);lumbar spine: -1.26% (-1.84 to -0.68; $I^2=0\%$); ○ Similar effects in trial (n=1) comparing TDF/FTC with ABC/3TC • Body fat (2 studies):No significant difference in changes of trunk and limb fat, no heterogeneity between trials
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>This analysis found no different comparative effects of TDF-based and non-TDF-based treatments on mortality, AIDS-defining events, fractures,CD4 cell count, and virological failure. Tenofovir disoproxil fumarate-based regimens were associated with more favorable lipid levels, but reduced BMD and eGFR. Effects were similar in trials comparing TDF/FTC versus ABC/3TC-based regimens, in particular for virological failure in relation to baseline viral load</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Eingeschränkte Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Einzelstudien und der z.T. hohen Heterogenität zw. den Studien</p>
<p>Kryst J et al., 2015 [27]. Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Systematic review and meta-analysis of RCT in order to establish differences between efavirenz-based regimens and other regimens recommended by clinical experts to be used in HIV-infected patients previously untreated with antiretroviral therapy</p> <hr/> <p>2. Methodik</p>

<p>Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p> <p>Neu</p>	<p>Population: adult HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy</p> <p>Intervention: efavirenz</p> <p>Komparator: any other, commonly used treatment (studies assessing placebo as a comparator were excluded)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progression of disease or death, • virological response to treatment, • safety profile (defined as risk of adverse events and discontinuation of the treatment due to adverse events). <p>Suchzeitraum: up to December 2013 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Trip Database</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 34 RCTs included in SR (26 RCTs included in MA)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score (0-5) + allocation concealment</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p>Methodological quality of included studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jadad scores ranged from 1 to 4, mostly due to a lack of blinding and insufficient data about randomization methods used • Only four of the included studies provided information about allocation concealment. <p>Efavirenz vs non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) added to the background regimen (10 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NNRTI: <ul style="list-style-type: none"> ○ nevirapine in 5 studies ○ rilpivirine in 3 studies ○ etravirine in 1 study + lersivirine in 1 study (not included in MA) • No statistically significant differences in <ul style="list-style-type: none"> ○ death (RR 1.06; 95% CI: 0.66–1.68; $p > 0.05$, $I^2 = 0\%$), or ○ composite outcome—disease progression or death (RR 1.28; 95% CI: 0.86–1.90; $p > 0.05$, $I^2 = 46\%$). • No stat. sign. differences in proportion of patients with virological response at weeks 48–52 (plasma VL below 50 copies/ml: RR 1.00; 95% CI: 0.96–1.04; $p > 0.05$, $I^2 = 0\%$). • Risk of discontinuation due to intolerance: RR 1.01; 95% CI: 0.82–1.24; $p > 0.05$, $I^2 = 68\%$) <p>Efavirenz vs integrase strand transfer inhibitor (InSTI) added to the background regimen (6 studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> • InSTI: <ul style="list-style-type: none"> ○ raltegravir in 2 trials
---	--

- elvitegravir in combination with cobicistat in 2 trials
- dolutegravir in 2 trials
- no statistically significant differences in
 - death (RR 1.24; 95% CI: 0.33–4.61; $p>0.05$, $I^2=15\%$)
 - proportion of patients with pVL<50 copies/ml at week 96 (RR 1.04; 95% CI: 0.99–1.09; $p>0.05$, $I^2=5\%$).
- Stat. sign. higher proportion of patients with pVL<50 copies/ml at week 48 with InSTI (RR 1.06; 95% CI: 1.03–1.10; $p<0.05$, $I^2=0\%$),
- higher risk of discontinuation of therapy due to AE for efavirenz-based regimens (RR 2.30; 95% CI: 1.60–3.31; $p<0.05$, $I^2=22\%$),

Efavirenz vs ritonavir-boosted protease inhibitor (bPI) added to the background regimen (15 studies)

- PI:
 - Lopinavir and atazanavir in 8 and 5 trials, respectively,
 - amprenavir, indinavir and fosamprenavir in single studies,
- Note: 4 studies additionally included patients with a limited previous exposure to HAART therapy
- No statistically significant differences in
 - death (RR 1.05; 95% CI: 0.84– 1.32; $p>0.05$, $I^2=0\%$)
 - disease progression defined in 3 studies as an occurrence of AIDS-defining events (RR 1.18; 95% CI: 0.88–1.58; $p>0.05$, $I^2=0\%$).
 - proportion of patients with plasma viral loads < 50 copies/ml at weeks 48–52 (RR 0.94; 95% CI: 0.86–1.04; $p>0.05$, $I^2=73\%$) and at weeks 96–104 (RR 0.98; 95% CI: 0.80–1.19; $p>0.05$, $I^2=76\%$),
 - risk of discontinuation of treatment due to its intolerance (RR 1.16; 95% CI: 0.87–1.55; $p>0.05$, $I^2=24\%$)
 - risk of grade 3/4 AE (RR 0.85; 95% CI: 0.57–1.25; $p>0.05$, $I^2=78\%$)

efavirenz vs CC chemokine receptor type 5 (CCR5) antagonist added to the background regimen

Vicriviroc (1 study):

- higher rates of virologic failure in vicriviroc groups (25 mg and 50 mg once a day) compared with efavirenz group

Maraviroc: 1study

- no statistically significant differences in
 - disease progression defined as an occurrence of C category events indicating a development of AIDS (RR 1.99; 95% CI: 0.76–5.26; $p>0.05$) at week 48.
 - death at 96-week (RR 1.50; 95% CI: 0.25–8.90; $p>0.05$).
 - virological outcomes: plasma VL below 50 copies/ml at week

	<p>48 (RR 0.94; 95% CI: 0.85–1.04; p>0.05) and at week 96 (RR 0.94; 95% CI: 0.83–1.07; p>0.05).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ risk of grade 3/4 AE at week 48 (RR 1.23; 95% CI: 0.94–1.61; p>0.05) and at week 96 (RR 1.16; 95% CI: 0.91–1.47; p>0.05), ● significantly higher risk of discontinuation of therapy due to AE for efavirenz-based regimen (RR 3.26; 95% CI: 1.86–5.70; p<0.05), which was confirmed for both 48 and 96-week follow-up. <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Results of the present meta-analysis support the current clinical guidelines for antiretroviral-naive, HIV-infected patients. Efavirenz-based therapy should be considered as one of the most preferred treatment options in ART-naive patients, however it should be prescribed with caution in patients with underlying psychiatric conditions. Results of recent studies suggests good efficacy and beneficial safety profile of drugs from new classes of antiretroviral agents (integrase inhibitors, CCR5 antagonists) compared with other initial regimens used nowadays in clinical practice for the treatment of HIV-infected patients, however more data from further, reliable RCTs are needed to confirm above results.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Studien weisen je nach Endpunkt z.T. beträchtliche Heterogenität auf</p>
<p>Pillay P et al., 2013 [32].</p> <p>Outcomes for Efavirenz versus Nevirapine-Containing Regimens for Treatment of HIV-1 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis</p> <p>neu</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review virological outcomes in HIV-1 infected, treatment-naive patients on regimens containing EFV versus NVP from randomised trials and observational cohort studies</p> <hr/> <p>2. Methodik: SR of RCTs and observational cohort studies</p> <p>Population: adult HIV-infected patients not previously treated with ART</p> <p>Intervention: Efavirenz containing regimens in a combination of three antiretroviral drugs only</p> <p>Komparator: Nevirapine containing regimens in a combination of three antiretroviral drugs only</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Virologic outcomes: plasma HIV-1 RNA ● Treatment termination/discontinuation (any cause) ● mortality <p>Literaturrecherche: up to May 2013 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 (10 RCTs, 15 prospective cohort studies, 13 retrospective cohort studies)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Risk of bias assessment: random sequence generation (selection bias), allocation concealment (selection bias), blinding of participants and personnel (performance bias), blinding of outcome

assessment (detection bias), selective reporting (reporting bias), comparability of baseline groups, application of intent-to-treat analysis, and proportion lost to follow up

- Overall quality of evidence using GRADE
- Where sufficient studies were available, publication bias was assessed visually using funnel plots.

Heterogenität

examined using the χ^2 statistic with a significance level of >0.10 , and the I^2 statistic with an I^2 estimate greater than 50% was considered indicative of moderate to high levels of heterogeneity

3. Ergebnisse

Study characteristics

- “Third drug” comparison:
 - majority of studies: EFV 600mg once daily vs NVP 200mg twice daily.
 - 1 study: weight adjusted EFV dose
 - 2 studies: NVP 400 mg once daily
 - 15 studies did not report NVP dosage, and were all assumed to use 200 mg twice daily
- Backbone: NRTI used differed between studies:
 - Stavudine (d4T)/3TC in 21 studies; 9 studies did not use this NRTI backbone at all.
 - AZT/3TC in 21 studies; 9 studies did not use this backbone at all.
 - TDF/3TC or TDF/FTC was used less frequently, in only 7 studies.
 - 7 studies did not report on NRTI backbones.
- Risk of bias:
 - RCTs: all open label, only 2 of 10 reported on allocation concealment, 5 of 10 reported loss to follow up
- Quality of evidence:
 - evidence from RCTs was considered to be high quality for critical outcomes: no evidence of serious risk of bias, inconsistency, imprecision or indirectness
 - evidences from observational studies: very low quality, mainly due to risk of bias (lack of random sampling, baseline imbalances, and retrospective design), and inconsistency in the direction and imprecision in CI around the point estimates.

Results: EFV vs NVP

Virologic failure

- data from RCT (n=6): RR 0.85 [0.73– 0.99], $I^2 = 0\%$
- data from observational studies (n=9): RR 0.65 [0.59–0.71]; $I^2 = 54\%$

Virologic success

	<ul style="list-style-type: none"> • data from RCT (n=8): 1.04 [95%CI 1.00–1.08], I² = 0% • data from observational studies (n=13): 1.06 [1.00– 1.12]; I² =68% <p>Mortality</p> <ul style="list-style-type: none"> • data from RCT (n=4):RR 0.81[0.47, 1.37] I² = 30% • data from observational studies (n=8): RR 0.76 [0.67–0.87], I²= 0% <p>Treatment discontinuation (any cause)</p> <ul style="list-style-type: none"> • data from RCT (n=5): RR 0.83 [0.55–1.25] I²: k.A • data from observational studies (n=7): RR=0.89 [0.73–1.08], I²: k.A. <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>EFV-based first line ART is significantly less likely to lead to virologic failure compared to NVP-based ART.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Evidenz aus RCTs wurde mit hoch bewertet, obwohl alle Studien ein offenes Design aufwiesen und größtenteils keine Informationen zu allocation concealment gegeben wurden</p>
<p>Kawalec P et al., 2013 [26].</p> <p>Nevirapine-Based Regimens in HIV-Infected Antiretroviral-Naive Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare effectiveness of nevirapine-based regimens with other antiretroviral schedules used as an initial treatment of HIV-infected antiretroviral-naive subjects</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult HIV-infected patients not previously treated with antiretroviral therapy.</p> <p>Intervention: nevirapine</p> <p>Komparator: any other, commonly used treatment schedule (studies assessing placebo as a comparator were excluded).</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • clinical progression of disease or death, • virological response (defined as undetectable plasma HIV RNA), • risk of AE ; discontinuation of study because of AE <p>Suchzeitraum: up to December 2012 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Trip Database</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score (0-5) + Allocation concealment</p> <p>Heterogenität: Clinical heterogeneity was assessed by examining the characteristics of the featured studies, whereas the statistical heterogeneity was assessed using the chi-square test, with a significance level of p<0.10. A fixed effects model was used when no statistical heterogeneity was detected; otherwise the random effects model was used.</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Methodological quality of included RCTs was poor</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 RCT with Jadad-Score =1 • 8 RCT with Jadad Score =2 • 1 RCT with Jadad Score =3 <p><u>Effectiveness of adding nevirapine vs one nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) to the background regimen</u></p> <p>comparison of nevirapine vs efavirenz as NNRTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Inclusion of 1 study with patients with previous limited exposure of antiretroviral therapy) • no stat. sign. difference in disease progression or death (3 studies, RR 0.78; 95% CI: 0.53-1.16; $p>0.05$; $I^2=46\%$), • no stat. sign. difference in virological response (plasma VL below 400 copies/ml (2 studies): RR 1.00; 95% CI: 0.95-1.05; $p>0.05$; $I^2=21\%$ and below 50 copies/ml (3 studies): RR 1.03; 95% CI: 0.95-1.11; $p>0.05$; $I^2=0\%$) in weeks 48-52 • risk of assigned treatment discontinuation due to intolerance was comparable in both arms (4 studies, RR 1.25; 95% CI: 0.99-1.60;$p>0.05$; $I^2=31\%$); <p><u>Effectiveness of adding nevirapine vs ritonavir-boosted protease inhibitor (bPI) to the background regimen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 trials included truly antiretroviral naive patients; 4 other studies recruited patients with limited prior antiretroviral exposure. • no stat. sign. differences in disease progression or death (3 studies, RR 1.01; 95% CI: 0.65-1.58; $p>0.05$; $I^2=52\%$), • no stat. sign. differences in proportions of patients with plasma VL <50 copies/ml at week 48 (RR 0.90; 95% CI: 0.77-1.06; $p>0.05$; $I^2=62\%$). • no stat. sign.differences in AE of grade 3/4 (3 studies, RR 1.34; 95% CI: 0.68-2.66; $p>0.05$; $I^2=69\%$) • stat. sign. higher risk of treatment discontinuation due to AE in nevirapine group compared to the 2 PI-based regimen (7 studies, RR 3.10; 95% CI: 1.14-8.41; $I^2=71\%$); <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our data demonstrate the comparable efficacy of nevirapine-based therapy versus other regimens recommended as initial therapy for HIV-infected patients (PI-based and efavirenz-based treatments). Concerning safety, special groups of patients can achieve significant clinical benefits from nevirapine-based regimens.</p> <p>5. Hinweise FBMed</p> <p>z.T. beträchtliche Heterogenität</p>
Messiaen P et al.,	1. Fragestellung

2013 [30]. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis	To review the evidence for integrase inhibitor use in clinical settings.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-infected patients (antiretroviral therapy-naive patients and treatment-experienced patients with either virological failure or switching to integrase inhibitors while virologically suppressed.)</p> <p>Intervention: integrase inhibitors(INI; raltegravir, elvitegravir, dolutegravir)</p> <p>Komparator: others than INI</p> <p>Endpunkte: efficacy</p> <p>Suchzeitraum: April 2006 - November 2012</p> <p>Studiendesign: inclusion of RCTs, non-RCTs, retrospective analysis of these trials, cohort studies or cross-sectional studies</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):48 (davon 59% RCTs); 16 RCTs included in MA</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hier Ergebnisse der MA</p> <p>Characteristics of the included studies →Tab. 3</p>

Table 3. Study characteristics of studies included in meta-analysis (n = 16): regimens, population size, timepoint of analysis and virological outcome data are enlisted.

	INI (n =)	CTR (n =)	Regimen	Analysis time point (w)
ART-naive patients				
STARTMRK [16]	281	282	RAL 400 mg bd + TDF/FTC vs. EFV + TDF/FTC	48
Protocol 004 [21]	160	38	RAL 100, 200, 400 or 600 mg bd + TDF/3TC vs. EFV + TDF/3TC	48
GS-236-014 [26]	48	23	EVG/COBI single tablet qd+ TDF/FTC vs. EFV + TDF/FTC	48
GS-236-0102 [25]	348	352	EVG/COBI/FTC/TDF qd vs. EFV/TDF/FTC	48
SPRING-1 [28]	155	50	DTG 10,25 or 50 mg + TDF/FTC or ABC/3TC vs. EFV + TDF/FTC or ABC/3TC	48
SINGLE [14]	414	419	DTG 50 mg + ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	48
GS-236-0103 [31]	353	355	EVG/COBI/FTC/TDF qd vs. ATV/r + TDF/FTC	48
SPARTAN [13]	63	31	RAL 400 mg bd + ATV vs. ATV/r + TDF/FTC	24
PROGRESS [32]	101	105	RAL 400 mg bd + LPV/r vs. LPV/r + TDF/FTC	24
RADAR [33]	40	40	RAL 400 mg bd + DRV/r vs. DRV/r + TDF/FTC	24
ART-experienced patients with virological failure				
BENCHMRK 1 and 2 [2]	461	237	RAL 400 mg bd + NNRTI + NRTI vs. Placebo + NNRTI + NRTI	24
Protocol 005 [36,37]	134	45	RAL 200, 400 or 600 mg bd + optimized BR vs. placebo + optimized BR	24
GS-183-105 [38]	205	73	EVG/RTI 20, 50 or 125 mg bd + optimized BR vs. PI/r + optimized BR	24
ART-experienced patients switching suppressive therapy				
SWITCHMRK 1 and 2 [48]	353	354	RAL 400 mg bd + BR - LPV/r vs. BR	24
SPIRAL [49]	139	134	RAL 400 mg bd + BR - PI/r vs. BR	32
EASIER ANRS 138 [50]	85	85	RAL 400 mg bd + BR - T20 vs. BR + - T20 or RAL (>24w)	24

INI-containing treatment arm is underlined.
 ART = antiretroviral treatment; INI = integrase inhibitor; CTR = control arm; VL < 50 = viral load or HIV RNA < 50 copies/ml; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz;
 EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; DTG = dolutegravir; ATV = atazanavir; DRV = darunavir; TDF/FTC = tenofovir/emtricitabine; ABC/3TC = abacavir/lamivudine;
 LPV = lopinavir; r = ritonavir; (NNRTI) = (non-)nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; BR = background regimen; T20 = enfuvirtide.
 doi:10.1371/journal.pone.0052562.t003

Results of MA for virological outcome (number of patients achieving HIV RNA below 50 copies/ml)

→Figure

A: treatment naïve patients

B + C: treatment experienced patients

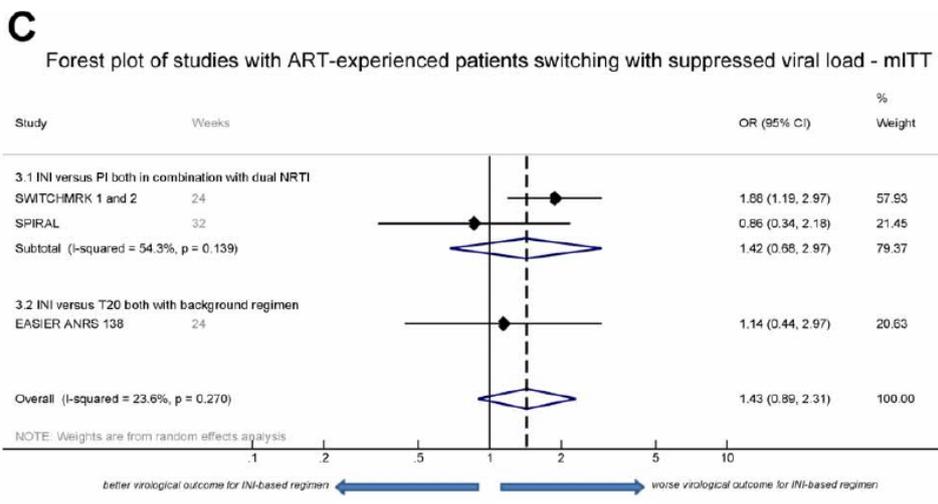
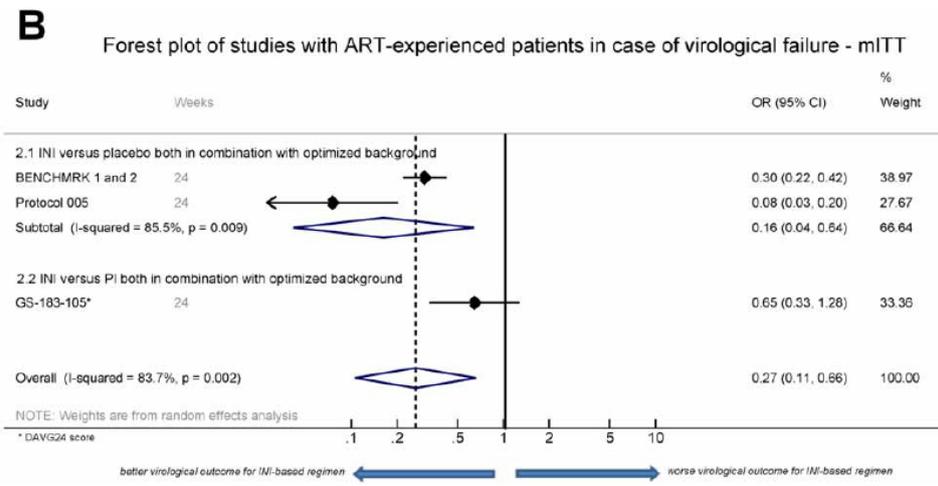
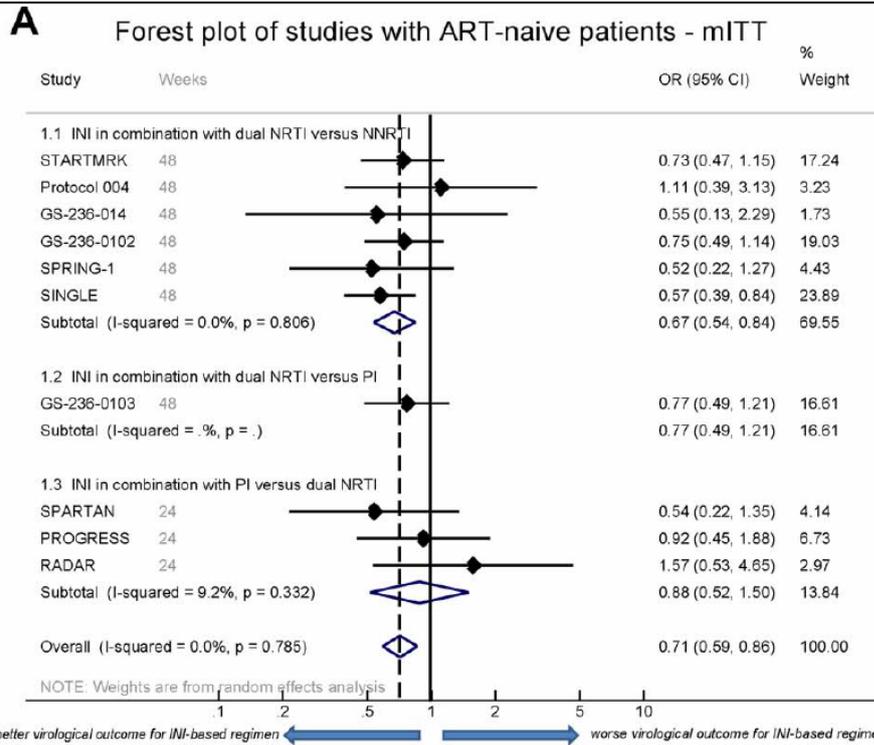


Figure 3. Forest Plot of mITT meta-analyses. Panel A: Forest plot showing the meta-analysis of mITT data extracted from studies with therapy-naive patients. Besides an overall analysis, three sub-analyses for three different comparisons are depicted. The black line indicates OR = 1, signifying no benefit of the INI arm compared to the non-INI arm. The dotted line shows the odds ratio of all included studies. The individual odds ratios as well as the proportionate weight in the overall analysis are shown in the right column. Panel B: Forest plot showing the meta-analysis of mITT data extracted from studies with ART-experienced patients in case of virological failure. Panel C: Forest plot showing the meta-analysis of mITT data extracted from studies with ART-experienced patients switching with suppressed viral load. mITT = modified intention-to-treat; ART = antiretroviral treatment; INI = integrase inhibitor; (N)NRTI = (non-)nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; T20 = enfuvirtide. OR = odds ratio.

Summary:

Therapy-naive patients:

- favorable odds ratios (OR) for integrase inhibitor-based regimens were observed, (OR 0.71, 95% CI 0.59–0.86), high quality
- Integrase inhibitors combined with protease inhibitors only did not result in a significant better virological outcome, moderate quality

Treatment experienced patients:

- Evidence supported integrase inhibitor use following virological failure (OR 0.27; 95% CI 0.11–0.66), moderate quality
- switching to integrase inhibitors from a high genetic barrier drug during successful treatment was not supported (OR 1.43; 95% CI 0.89–2.31), low quality

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Based on the meta-analyses, treatment with INIs in combination with dual NRTI showed to be more beneficial for treatment-naive patients compared to other currently used treatment strategies. Also in treatment-experienced patients with virological failure, use of INIs proved to be beneficial as well. However, in successfully treated patients with a history of therapy failure, switching a high genetic barrier drug towards an INI was not supported.

Cruciani M et al., 2014 [3].

Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

To review the available evidence on efficacy of abacavir (ABC)

2. Methodik

Population: HIV-infected adults (treatment naive as well as antiretroviral-experienced participants)

Intervention: abacavir-containing ART

Komparator: non-abacavir-containing ART

Endpunkte:

- Primary: rates of patients with VL below the pre-defined cut-off (<50 copies/mL and/or 200–500 copies/mL) at 48 w and/or at 96 w.
- Secondary: AE requiring treatment interruption and/or switching

Suchzeitraum: up to June 2014 (update of search performed for Cruciani 2011)

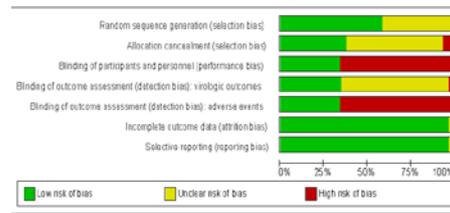
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool

Heterogenität: assessment of statistical heterogeneity using Tau², Cochran's Q and I² statistics.

3. Ergebnisdarstellung

- Risk of bias:



- no stat- sign. differences in proportions of subjects with VL <50 copies/ mL (siehe Tab 2)
- occurrence of AE requiring discontinuation of treatment:
 - no stat sign. differences between ABC and tenofovir (RR 1.26; 95% CI 0.99–1.61),
 - superiority of abacavir- versus non-tenofovir- containing regimens (RR 0.68, 95% CI 0.56–0.83)

Table 2. Abacavir versus controls; summary of the pooled outcome data

Outcome or subgroup	Studies	Participants	Effect estimate, RR (95% CI)	P	Heterogeneity (I^2), %
Rates of patients with HIV RNA below the cut-off					
<50 copies/mL, 48 weeks					
ABC versus TDF	5	3321	0.99 (0.94–1.05)	0.81	54
ABC versus other	14	3936	0.99 (0.89–1.09)	0.76	65
<50 copies/mL, 96 weeks					
ABC versus TDF	4	1877	0.99 (0.90–1.09)	0.82	0
ABC versus other	9	2457	not performed ^a		83
<200–500 copies/mL, 48 weeks					
ABC versus TDF	2	718	not performed ^a		93
ABC versus other	12	3746	not performed ^a		80
<200–500 copies/mL, 96 weeks					
ABC versus TDF	3	1430	0.98 (0.92–1.05)	0.61	30
ABC versus other	11	3304	0.99 (0.92–1.06)	0.76	63
ABC versus TDF according to baseline VL					
48 weeks					
overall	6	4118	0.98 (0.94–1.03)	0.50	54
<100000 copies/mL	5	2202	1.01 (0.99–1.03)	0.19	0
>100000 copies/mL	5	1916	0.96 (0.90–1.03)	0.22	36
96 weeks					
overall	4	2003	0.98 (0.93–1.03)	0.73	0
<100000 copies/mL	4	1272	0.99 (0.93–1.04)	0.62	1
>100000 copies/mL	3	731	0.97 (0.87–1.08)	0.54	0
Discontinuation for adverse events					
ABC versus TDF	7	3051	1.26 (0.99–1.61)	0.06	0
ABC versus other	16	4778	0.68 (0.56–0.83)	0.0001	27

ABC, abacavir; TDF, tenofovir.
 Results are provided for all possible comparisons and separately for subgroups of studies comparing ABC with TDF or with other cART regimens.
^aNot performed due to the high heterogeneity ($I^2 > 75\%$).

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Our cumulative, cross-sectional data suggest a similar virological efficacy of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine regardless of the baseline VL.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review differenziert nicht nach Therapielinie • z.T. hohe Heterogenität zwischen den Studien
<p>Sprenger HG et al., 2014 [34].</p> <p>A systematic review of a single-class maintenance strategy with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in HIV/AIDS</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the antiviral efficacy of maintenance therapy with NRTI-only regimens and to evaluate the metabolic effects of this strategy</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV infected patients treated successfully in induction phase with three- or four-drug standard cART (patients could be ART-naive or experienced at beginning of induction regimen)</p> <p>Intervention: NRTI only regimens (mainly ABC/3TC/ZDV)</p> <p>Komparator: PI or NNRTi-based cART</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary: virological failure, ○ Secondary: change in CD4+ T-cell count, lipid profile and SAE <p>Suchzeitraum: up to 03/2013 in Medline, Embase</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCT + 3 observational studies</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, New-Ottawa Scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Study quality</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 4 of 11 RCT with good methodological quality based on Jaded score, none of the trials was blinded ○ 1 of 3 observational studies with good quality based on New-Ottawa Scale <p>NRTI-only maintenance therapy after suboptimal regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • none of the RCTs showed a significant higher rate of virological failure in the triple-NRTI arm compared to a PI arm or NNRTI arm • in some studies there was a trend toward a higher failure rate in the NRTI-only arm, especially in patients with earlier exposure to NRTI mono- or dual therapy • note: most studies used a high HIV-a RNA threshold (>400 copies/ml) for virological failure; majority of PI used in all studies were unboosted

	<p>Maintenance therapy after successful first line ART therapy in ART naïve subjects</p> <p><u>NRTI-only maintenance compared to a PI-based regime:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 RCT demonstrate that maintenance therapy with triple-NRTI is treatment option compared to continuation of a PI-based regimen (based on virological failure) <p><u>NRTI-only maintenance compared to an NNRTI-based regimen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Triple NRTI maintenance is non-inferior to an NNRTI-based regimen based on virological failure (3 RCTs) • Better lipid profil with triple NRTI <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Triple-NRTI maintenance regimens appear to be non-inferior compared to standard two-class triple (or even quadruple) regimens, whether PI or NNRTI-based.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Keine Meta-Analyse durchgeführt</p>
<p>Baril J et al., 2014 [1].</p> <p>A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction</p> <p>neu</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of switching from a ritonavir (RTV)-boosted PI to unboosted ATV compared with continuing on an RTV-boosted PI regimen in adult HIV-1-positive patients after patients showed established virological suppression through an induction phase of PI/RTV-based highly active antiretroviral therapy (HAART).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-1-infected adults (treatment experienced: i.e., during an induction phase, they had received a regimen including an RTV boosted PI and had achieved and maintained virological suppression).</p> <p>Intervention unboosted ATV (400 mg per day)</p> <p>Komparator: RTV boosted ATV (300 mg ATV and 100 mg RTV per day) or another RTV-boosted PI</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • maintenance of virological suppression (defined as the proportion of patients maintaining HIV-1 RNA levels below specified thresholds [i.e. <50 and < 400 HIV-1 RNA copies/mL] during the study maintenance phase) • change in CD4 cell counts • safety: mean lipid levels [i.e. total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL) and highdensity lipoprotein (HDL)], renal function parameters (e.g. creatinine) and the occurrence of hyperbilirubinaemia (i.e. grades 2–4), jaundice and scleral icterus. <p>Literaturrecherche: up to August 2012 in PubMed, EMBASE, CENTRAL, Cochrane Reviews and DARE, additionally search for proceedings from</p>

International AIDS Society, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): n=5 (1249 patients)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias

Funding by Bristol-Myers Squibb

3. Ergebnisse

Study characteristics

- 2 studies compared PI/RTV combination (lopinavir/RTV; or lopinavir/RTV, indinavir/RTV or saquinavir/RTV) vs. unboosted ATV
- 3 studies compared ATV/RTV vs. unboosted ATV
- NRTI backbone: lamivudine and abacavir regimen commonly used; tenofovir much less frequently used
- length of maintenance: 24-48 weeks

Risk of bias

- 3 studies: adequate quality; 2 studies: acceptable

Table 2 Qualitative risk of bias assessment summary

Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding*	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias
Ghosh <i>et al.</i> 2010 [3]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Gatell <i>et al.</i> 2007 [20]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Wohl <i>et al.</i> 2012 [18]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Squires <i>et al.</i> 2010 [14]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Soriano <i>et al.</i> 2008 [19]	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Unclear

*Yes indicates a low risk of bias.

*Studies were open label; however, given objective outcome measures, it was determined that a low risk of bias was present and therefore 'Yes' is entered in the table.

Efficacy results

- virological efficacy: unboosted ATV vs PI/RTV: → n.s.
 - HIV RNA < 50 copies/mL: RR 1.04; 95% CI 0.99-1.10 ; I²=0%
 - HIV RNA < 400 copies/mL: RR 1.05; 95% CI 0.99-1.11; I²=0%
- change in CD4 counts: MD14.10; 95% CI -13.27-41.48; I²=53%

Safety results

- lipid parameters: unboosted ATV vs PI/RTV
 - significant reduction in total cholesterol (MD -14.7 mg/ dL; 95% CI -20.96 to -8.49; P < 0.00001),
 - triglycerides (MD -51.15 mg/dL; 95% CI -78.36 to -23.94; P = 0.0002)
 - LDL cholesterol (MD = -5.56 mg/dL; 95% CI -9.71 to -1.41; P = 0.009)
 - No significant differences in HDL cholesterol
- Sign. lower risk of grade 2-4 hyperbilirubinaemia with unboosted ATV compared with ATV/RTV (RR 0.43; 95% CI 0.21 to 0.89; P = 0.02; I² = 0%)

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The meta-analysis demonstrated that switching patients with virological suppression from an RTV-boosted PI to unboosted atazanavir leads to improvements in safety (i.e. blood parameter abnormalities) without sacrificing virological efficacy.</p>
<p>Ford N et al., 2013 [6]. Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine as a core component of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: treatment-naïve or treatment-experienced HIV-positive adult patients</p> <p>Intervention/ Komparator: lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC) as part of combination antiretroviral therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusion of trials where partner drugs in the regimen were identical or could be considered to be comparable. • We allowed for comparisons between tenofovir and abacavir provided the study population did not begin treatment with a viral load $\geq 100,000$ copies/ml, as trials have concluded comparable efficacy for these two drugs below this threshold <p>Endpunkte: virological success and virological failure</p> <p>Suchzeitraum: up to March 31 2013/June 30 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • study quality assessed following criteria developed by the Cochrane Collaboration. • overall quality of the evidence was assessed using GRADE <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 studies were done in treatment-naive patients, 7 studies in treatment-experienced patients • 3 trials had the same backbone regimens; the rest compared tenofovir and abacavir. <p>(siehe Anhang: Tab.1 Study characteristics)</p> <p>Treatment success was not significantly different in any of the 12 trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the three trials that directly compared lamivudine and emtricitabine (with identical backbone) the relative risk for achieving treatment success was non-significant for both trials (RR 1.03, 95%CI 0.96– 1.10; P = 0.3). • pooled relative risk for treatment success (from trials with identical and comparable backbone) was non-significant (RR 1.00, 95% CI 0.97–1.02; $I^2 = 0$). This result was not different in any of the pre-defined subgroups (test for heterogeneity for all subgroups: $p=0.1$), or if random-effects methods were used to pool the data (RR 0.99,

	<p>95%CI 0.96–1.01).</p> <p>Treatment failure: all but one study found no difference in the risk of treatment failure:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pooled relative risk was not statistically significant (RR 1.08, 95%CI 0.94–1.22; $I^2 = 3.4\%$), • Subgroup differences were not apparent ($p=0.1$ for all subgroups). <p>Two of the three trials with identical backbone regimens provided data on AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In trial FTC302, no difference in the incidence of any grade 3 or 4 adverse event was reported. • In trial FTC-303/350, 4% of patients discontinued treatment due to adverse events in the FTC arm and there were no discontinuations in the 3TC arm. <p>Validity of results</p> <ul style="list-style-type: none"> • GRADE assessment rated the quality of the evidence overall to be moderate: <ul style="list-style-type: none"> ○ Risk of bias was judged to be low ○ no evidence of publication bias ($p = 0.3$ using Egger’s test for funnel plot asymmetry). ○ Results of all studies were consistent for the critical outcomes of virological suppression and failure. <p>Concern was noted with respect to possible indirectness resulting from the inclusion of trials with nonidentical backbone regimens but the direction of this bias would be expected to favour emtricitabine.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of this review should not be understood as definitive evidence of equivalence. Nevertheless, the overall findings provide supportive evidence for the recommendations of current international and national treatment guidelines to treat emtricitabine and lamivudine as interchangeable and reassurance to countries that, for reasons of affordability or availability have opted for lamivudine as part of first line antiretroviral therapy.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Keine Differenzierung nach Vorbehandlung</p>
Adverse Events	
<p>Ford N et al., 2015 [7].</p> <p>Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the safety of EFV compared with other antiretroviral agents in first-line therapy and to describe the frequency of neuropsychiatric adverse events among patients exposed to EFV</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Durchführung des SR nach einem a priori definierten Protokoll</p>

Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

Neu

Population: antiretroviral-naive HIV-positive adults and children.

Intervention: EFV irrespective of dose

Komparator: non-EFV-based regimens as part of an identical backbone combination therapy

Endpunkte:

- Primary: drug discontinuation due to adverse event
 - Secondary:
 - severe (grade, 3–4) clinical adverse events,
 - severe laboratory adverse events, and
 - toxicity-related mortality.
 - proportion of patients experiencing neuropsychiatric adverse events

Suche: from inception to October 2014 in MEDLINE, EMBASE, LILACS, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 trials

Qualitätsbewertung: Cochrane Risk of Bias Tool auf Einzelstudien Ebene; GRADE für studienübergreifende Bewertung der Quality of Evidence

3. Ergebnisdarstellung

Study quality

- 81% of studies failed to report on approach to allocation concealment; only 33% of the studies blinded participants and patients; Loss to follow-up was less than 10% for 74% of the studies and in most instances was nondifferential (79%); and for the majority of trials (86%), there was no evidence of selection bias or outcome reporting (86%).
- some statistical evidence of publication bias (0.06 using Egger test for funnel plot asymmetry).

Results

Discontinuations due to AE (moderate quality of evidence)

- lower risk with EFV compared to nevirapine (9 studies: RR: 0.7, 95% CI: 0.53 to 0.98; $I^2=34,10\%$; RD: -3.6, 95% CI: -6.6 to -0.6).
- higher risk with EFV compared to:
 - low-dose EFV (1 study: RR: 3.1, 95% CI: 1.3 to 7.7; RD: 4.0, 95% CI: 1.0 to 7.0),
 - rilpivirine (4 studies: RR: 2.0, 95% CI: 1.0 to 3.8; $I^2=71,8\%$; RD: 4.1, 95% CI: 1.3 to 6.8),
 - tenofovir (1 study: RR: 3.6, 95% CI: 1.4 to 9.6; RD: 7.7, 95% CI: 2.4 to 13.0),
 - atazanavir (5 studies: RR: 1.4, 95% CI: 1.1 to 1.8, $I^2=0\%$;

RD: 2.6, 95% CI: 0.6 to 4.6),

- maraviroc (1 study: RR: 3.3, 95% CI: 1.9 to 5.7; RD: 9.4, 95% CI: 5.3 to 13.5).
- dolutegravir (2 studies: RR: 4.3, 95% CI: 2.2 to 8.3, $I^2=0\%$; absolute risks not significantly different) and
- raltegravir (3 studies: RR: 2.7, 95% CI: 1.1 to 6.9, $I^2=0\%$; absolute risks not significantly different)

Severe clinical AE

No sign. differences for any drug comparison

Severe laboratory AE

- lower risk comparing EFV with atazanavir/r (RD: -77.1, 95% CI: -91.9 to -62.4; relative differences were not significant)
- higher risk comparing EFV with dolutegravir (2.8, 95% CI: 0.2 to 5.3, relative differences were not significant)
- other differences were observed.

Severe neuropsychiatric AE

- Higher risk for EFV compared with
 - atazanavir/ r (RR: 2.4, 95% CI: 1.5 to 3.8; RD: 3.7, 95% CI: 1.8 to 5.5),
 - dolutegravir (RR: 16.7, 95% CI: 2.0 to 137.8; RD: 3.0, 95% CI: 1.4 to 4.6),
 - maraviroc (RR: 5.3, 95% CI: 1.6 to 18.1; RD: 3.6, 95% CI: 1.3 to 5.9),
- absolute differences were higher for EFV compared with abacavir (RD: 6.0, 95% CI: 2.4 to 9.6).
- No other differences were observed

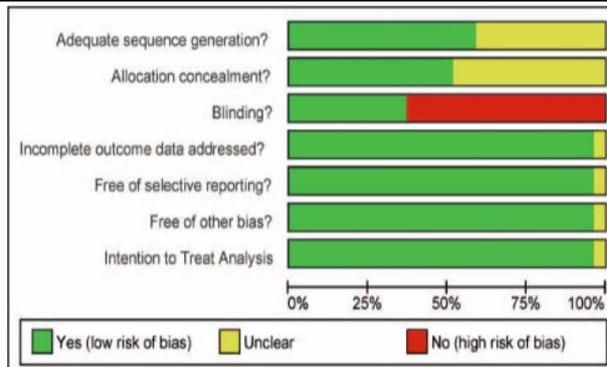
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

EFV use is associated with a higher risk of treatment discontinuation compared with a number of other antiretroviral drugs, with a greater (and expected) frequency of CNS events. Although most CNS events were mild, and suicide ideation is rare, even mild adverse events are a concern from a public health perspective because they may lead to decreased adherence to treatment. Future decisions about keeping or replacing EFV in first-line therapy, particularly in low- and middle-income settings, should take into account other factors, such as the good virological efficacy, low cost, availability as once-daily combination, compatibility with tuberculosis drugs, and wide experience of using this antiretroviral drug.

5. Hinweise durch FBMed

für die sekundäre Endpunkten liegen keine Informationen bzgl. zugrundeliegender Studienanzahl und GRADE-Bewertung vor

<p>Cruciani M et al., 2011 [5].</p> <p>Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To combine all the evidence from RCTs by means of meta-analysis to estimate the effect of combined antiretroviral therapy (cART) containing abacavir on myocardial infarction and overall major cardiovascular events (CVEs).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV infected patients (treatment naïve or experienced)</p> <p>Intervention: abacavir (ABC), including double (ABC + lamivudine) and triple (ABC + lamivudine+zidovudine) fixed-dose coformulation as well as both once and twice-daily dosing</p> <p>Komparator: other cART regimens</p> <p>Endpunkte: assessed after at least 24 weeks of treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary <ul style="list-style-type: none"> ○ myocardial infarction (MI) ○ overall major cardiovascular endpoint ○ death (all cause), ○ AE (overall), ○ AE requiring discontinuation of therapy. • Secondary: rates of patients with viral load below the predefined cutoff <p>Suchzeitraum: from inception-December 2010 in CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Meta Register of Controlled Trials</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Heterogeneity: explored clinical heterogeneity (e.g. study setting, characteristics of participants) and assessed statistical heterogeneity using Tau², Cochran's Q and estimated this using the I² statistic</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28 RCT (published and unpublished data), follow up mean 63 weeks (min 28w, max 104w) • Risk of Bias judgements about each methodological quality item presented as percentage across all included studies:



Results:

- MI (18 trials) RR 0.73, 95% CI 0.39–1.35; p=0.31
- CVE (20 trials) RR 0.95, 95% CI 0.62–1.44; p=0.80
- overall mortality (21 trials) RR 1.20, 95% CI 0.63–2.27; p=0.58)
- adverse events requiring discontinuation of treatment RR 0.82, 95% CI 0.67–1.00; p=0.05).
- There was a very high level of heterogeneity (e.g. $I^2 > 75%$) for the outcome overall AE → no quantitative analysis of data.
- The proportions of patients with viral load below the cut-off of detectability did not differ significantly between ABC recipients and controls

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis of RCTs does not support the hypothesis that ABC containing cART regimens carry a greater risk of MI or major cardiovascular events relative to comparator cART.

Leitlinien

<p>BHIVA 2015 [2].</p> <p>British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015.</p> <p style="background-color: yellow;">aktualisiert</p>	<p>Guideline of the British HIV Association:</p> <p>To provide guidance on best clinical practice in the treatment and management of adults with HIV infection with antiretroviral therapy (ART).</p> <hr/> <p>Methodik: Update der Leitlinienversion von 2013</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syst. Literaturrecherche/-bewertung • Konsensusprozess • Beteiligung von 2 Patientenvertretern an der LL-Entwicklung • öffentl. Stellungnahmeverfahren <p>Literaturrecherche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • October 2011 – August 2014 in Medline, Embase, The Cochrane library • Abstracts from selected conferences were searched between 1 January 2011 and July 2015 <p>LoE/GoR: BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">Strength of recommendation</th> </tr> <tr> <td style="width: 15%; padding: 2px;">Grade 1</td> <td style="padding: 2px;">A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Grade 2</td> <td style="padding: 2px;">A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')</td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">Quality of Evidence</th> </tr> <tr> <td style="width: 15%; padding: 2px;">Grade A</td> <td style="padding: 2px;">Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed RCTs, or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Grade B</td> <td style="padding: 2px;">Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Grade C</td> <td style="padding: 2px;">Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Grade D</td> <td style="padding: 2px;">Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.</td> </tr> </table> <p style="margin-top: 10px;">In addition to graded recommendations, good practice points (GPP) were formulated, which are recommendations based on the clinical judgement and experience of the working group</p> <p style="margin-top: 5px;">The guidelines will be next fully updated and revised in 2017</p> <p style="margin-top: 5px;">Hinweis: Detaillierte Darstellung der Methodik sowie die Bewertung der Evidenz nach GRADE findet sich in den Appendixes der Leitlinie verfügbar</p>	Strength of recommendation		Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')	Grade 2	A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')	Quality of Evidence		Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed RCTs, or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.	Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.	Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.	Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.
Strength of recommendation																	
Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')																
Grade 2	A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')																
Quality of Evidence																	
Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed RCTs, or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.																
Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.																
Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.																
Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.																
	<p>Empfehlungen</p>																

1. Treatment-naïve patients

Summary recommendation

We recommend therapy-naïve patients start ART containing two NRTIs plus one of the following: PI/r, NNRTI or INI (1A).

Which nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone?

We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing TDF and FTC as the NRTI backbone (1A).

We suggest ABC and 3TC is an acceptable alternative NRTI backbone in therapy-naïve patients. In those with baseline VL <100 000 copies/mL it should be used with caution if there are clinical reasons to prefer over TDF and FTC (2A).

The caution regarding baseline VL does not apply if ABC/3TC is used with dolutegravir (2A).

ABC must not be used in patients who are HLA-B*57:01 positive (1A).

Rationale

- evidence not changed since the last iteration of the guidelines in 2012
- 3 RCTs compared TDF/FTC with ABC/3TC as the NRTI backbone in combination with different third agents: atazanavir/r or efavirenz, efavirenz and lopinavir/r.
 - Assessment of virological efficacy as a critical outcome complicated by different definitions across the 3 studies.
 - no difference in rates of virological suppression at 48 weeks or 96 weeks (quality of evidence: low- very low) but the analysis excluded the largest of the three trials (ACTG 5202)
 - risk of virological failure at 48 weeks favoured TDF/FTC (RR 0.76, 95% CI 0.53–1.07), although the effect not statistically significant and heterogeneity in the analysis was relatively high.
 - virological failure at 96 weeks showed a significant difference favouring TDF/FTC (RR 0.73, 95% CI 0.59–0.92, 1 study; quality of evidence: high).
- ACTG 5202
 - results complicated by early withdrawal of those individuals receiving ABC/3TC with baseline VL >100000 copies/mL at recommendation of the Data and Safety Monitoring Board owing to significantly inferior performance.
 - No difference in virological efficacy between TDF/FTC and ABC/3TC in those with baseline viral load <100,000 copies/mL
 - 96-week analysis, after discontinuation of those subjects in the higher viral load stratum, may therefore underestimate the difference between the two backbones.
- other critical and important outcomes: no difference between TDF/FTC and ABC/3TC.
- no data were available to assess quality of life outcomes.
- Grade 3/4 AE (all) and grade 3/4 alanine transaminase/aspartate transaminase elevation: trends that favoured TDF/FTC
- rate of drug resistance was not different between the NRTI backbones, but number developing drug resistance was higher numerically in those receiving ABC/3TC, given the higher rate of virological failure.
- Bone mineral density outcomes significantly favoured ABC/3TC.
- Observational studies reported associations between ABC and cardiovascular disease; TDF may cause renal disease

Which third agent?

We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing atazanavir/ritonavir (ATV/r), darunavir/ritonavir (DRV/r), dolutegravir, elvitegravir/c, raltegravir or rilpivirine as the third agent (1A).

We suggest that for therapy-naïve patients, efavirenz is an acceptable alternative third agent (1A).

Rationale for efavirenz as an alternative

- dolutegravir demonstrated superiority to efavirenz in SINGLE, as has rilpivirine in subgroup analyses, and raltegravir with longer-term follow-up of STARTMRK; difference between efavirenz and comparators is driven by a higher rate of discontinuation for AE on efavirenz-based regimens, mainly due to its potential for significant central nervous system toxicity.
- a meta-analysis of ACTG studies demonstrated a higher risk of suicidality in those randomised to efavirenz-containing regimens (Mollan et al. Ann Intern Med 2014; 161: 1–10.)
- Individuals with significant past or current mental health issues may be excluded from clinical trial populations so the ACTG analysis could potentially underestimate the impact of efavirenz in higher-risk patients
- observational cohort study did not demonstrate an association between efavirenz use and suicidality (retrospective analysis: Smith et al. J Int AIDS Soc 2014; 17:19512.)
- although not considered an important outcome for the purpose of these guidelines, efavirenz is associated with an adverse impact on lipids compared to newer agents.
- Since there are several effective and well-tolerated alternative third agent options available: efavirenz downgraded from preferred to alternative option for initial therapy.
- majority of individuals who start efavirenz-based therapy tolerate it reasonably well, so it remains a reasonable alternative. For patients stable on efavirenz-based ART, we recommend a review of tolerability, including sleep and mood, at all visits.

Novel antiretroviral therapy strategies

We recommend against the use of PI monotherapy as initial therapy for treatment-naïve patients (1C).

Rationale

- 1 RCT comparing lopinavir/r vs. lopinavir/r plus zidovudine and lamivudine:
 - PI monotherapy as initial ART was associated with lower rates of virological suppression at 48 weeks and with the emergence of PI mutations
 - no significant differences in tolerability

We suggest the use of darunavir/r-based dual ART regimen with raltegravir in treatment-naïve patients with CD4 count >200 cells/μL and viral load <100,000 copies/mL where there is need to avoid ABC or and TDF (2A).

We recommend against the use of PI-based dual ART with a single NNRTI, NRTI or CCR5 receptor antagonist for treatment-naïve patients (1B).

Rationale

- similar virological efficacy of combination of NNRTI with a PI/r compared with triple-combination regimens in 1 study
 - no significant differences in time to either virological or regimen failure with a combination of lopinavir/r and efavirenz compared with either two NRTIs and efavirenz or two NRTIs and lopinavir/r although the NRTI-sparing arm underperformed in individuals with high baseline viral load (greater than 100,000 copies/mL).
 - increased rate of drug resistance in the NRTI-sparing arm, with the emergence

	<p>of more NNRTI-associated resistance mutations than the comparator arms.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ increased rate of grade 3/4 toxicities, predominantly low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride elevations. <ul style="list-style-type: none"> • 2RCTs evaluated a dual-therapy regimen containing 1NRTI with a PI/r compared to standard therapy of a PI/r and 2 NNRTIs. <ul style="list-style-type: none"> ○ The GARDEL study: non- inferiority of the dual regimen of lopinavir/r plus lamivudine compared to lopinavir/r, lamivudine or emtricitabine plus a third NRTI in virological efficacy at 48 weeks irrespective of baseline viral load; post hoc analysis: no difference in virological efficacy with respect to the choice of dual NRTI backbone and pre-treatment CD4 cell count (<200 cells/μL) ○ A study comparing tenofovir and lopinavir/r to 2 NRTIs and lopinavir/r failed to demonstrate non-inferiority of the dual-therapy compared with a standard triple-therapy combination; numbers were small and response rates numerically similar at 51% and 53%, respectively • efficacy of dual therapy with CCR5-receptor antagonist maraviroc in combination with a PI/r assessed in a number of studies but only one was powered to demonstrate non-inferiority: <ul style="list-style-type: none"> ○ This study comparing maraviroc/darunavir/ritonavir to TDF /FTC/darunavir/r showed lower virological efficacy of the dual therapy arm at 48 weeks. • efficacy of the raltegravir plus a PI/r has been compared with standard triple therapy in several studies: <ul style="list-style-type: none"> ○ Demonstration of non-inferiority of raltegravir compared to TDF /FTC when combined with darunavir/r at 96 weeks. ○ dual-therapy was associated with higher rates of virological failure and with treatment-emergent integrase resistance (5/28 patients) in those with baseline CD4 cell count <200 cells/μL or viral load >100,000 copies/mL. ○ a single-arm study investigating raltegravir in combination with darunavir/r, showed increased risk of virological failure with emergent integrase resistance with baseline viral load >100,000 copies/mL compared with those with a baseline viral load <100,000 copies/mL ○ PROGRESS study demonstrated similar virological efficacy of raltegravir plus lopinavir/r compared to TDF /FTC and lopinavir/r (small study) • use of raltegravir with unboosted atazanavir associated with development of integrase resistance in 4/6 of those who met the criteria for resistance testing
--	---

Table 5.1. Summary recommendations for choice of ART

	Preferred	Alternative
NRTI backbone	Tenofovir and emtricitabine	Abacavir and lamivudine ^{a,b}
Third agent (alphabetical order)	Atazanavir/r Darunavir/r Dolutegravir Elvitegravir/c ^c Raltegravir Rilpivirine ^d	Efavirenz

/r: boosted with ritonavir; /c: boosted with cobicistat

^a Abacavir is contraindicated if an individual is HLA-B*57:01 positive

^b Use recommended only if baseline viral load is <100,000 copies/mL except when initiated in combination with dolutegravir in which case abacavir/lamivudine can be used at any baseline viral load.

^c Tenofovir/emtricitabine/elvitegravir/c fixed-dose combination should not be initiated in individuals with creatinine clearance <70 mL/min

^d Use recommended only if baseline viral load is <100,000 copies/mL

NB. The viral load advice for abacavir/lamivudine and rilpivirine applies only to initiating these agents in individuals with a detectable viral load – when these agents are used as a switch option in the context of viral load suppression the baseline viral load can be disregarded.

2. Treatment- experienced patients

Managing virological failure

Individuals with no or limited drug resistance

We recommend for individuals experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and without emergent resistance mutations at failure, switch to a PI/r-based combination ART regimen is the preferred option (1C).

We recommend individuals experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and limited emergent resistance mutations (including two-class NRTI/NNRTI) at failure, switch to a new PI/r-based regimen with the addition of at least one, preferably two, active drugs (1C).

We recommend individuals experiencing virological failure on first-line PI/r plus two-NRTI- based regimens, with limited major protease mutations, switch to a new active PI/r with the addition of at least one, preferably two, active agents of which one has a novel mechanism of action (1C).

Rationale

- remaining on the same regimen may be a reasonable approach but with close monitoring and adherence support.
- individual should be monitored carefully and repeat VL performed after approximately 4 weeks. If there is inadequate virological response, resistance testing should be performed to detect any additional archived resistance.
- limited data regarding the efficacy of switching to another PI/r, NNRTI, INI or maraviroc-based regimen and again the decision should be individualised.
- switching to an INI, maraviroc or an NNRTI for a person with historical or existing reverse transcriptase mutations is not recommended because of an increased risk of virological failure and further emergence of resistance
- By contrast, because of the high genetic barrier of PI/r, sequencing to a regimen that includes a new PI/r is unlikely to lead to further emergent resistance and is recommended. Where PI/r mutations exist, darunavir/r is the preferred agent (unless resistance is likely) and inclusion of an INI, etravirine or maraviroc (if R5 tropic virus) as

one of the additional drugs should be considered. Where darunavir/r is not suitable, depending on susceptibility, alternative PIs such as tipranavir/r and lopinavir/r may be considered.

We recommend against switching a PI/r to an INI or NNRTI as the third agent in individuals with historical or existing reverse transcriptase mutations associated with NRTI resistance or past virological failure on NRTIs (1B).

Rationale

First-line treatment failure with no resistance

- Failure is usually attributable to poor treatment adherence with drug levels that are both insufficient to maintain VL suppression and inadequate to select out viral mutations associated with drug resistance detectable on standard tests.
- absence of detectable resistance mutations does not exclude presence of mutations in minor virus populations, especially with the NNRTIs
- increased likelihood of subsequent failure if the same first-line drugs, or drugs in the same class, are prescribed
- testing for minority resistance is a specialist test and expert interpretation by a virologist is essential. There is no indication for routine minority-species testing for individuals with wild-type virus and failed therapy
- In deciding which option, knowledge as to the likely cause of virological failure especially the details of poor adherence are important. In an NNRTI/2NRTI regimen, when all three agents have been stopped, the chances of NNRTI resistance are 12–16% depending on whether there is a simultaneous or staggered interruption

First-line treatment failure with NNRTI resistance

- The finding of associated NRTI resistance is more frequent in those on a thymidine analogue (TA) backbone than on a non-TA one.
- Although potential options for second-line therapy after failure on an NNRTI-containing regimen include an integrase inhibitor (raltegravir, elvitegravir or dolutegravir), etravirine or maraviroc as the third agent, evidence supports the use of a PI/r.
- A switch to any PI/r-based regimen should lead to virological suppression and is unlikely to lead to further emergent resistance and should be considered whenever possible.
- Where NRTI resistance has been documented or likely, the addition of new active NRTIs or another ARV(s) should be considered in combination with a boosted PI.
- The exception to this is when M184V is present alone, when recycling of NRTIs may be feasible.
- Combining raltegravir with a boosted-PI has been found to be as efficacious as a boosted PI/r regimen with at least two new or recycled NRTIs
- There are no direct comparisons of boosted PIs in second-line treatment after first-line failure on an NNRTI-based regimen and choice should be individualised.
- Sequencing from an efavirenz- or nevirapine- based regimen to etravirine is not recommended unless switching to a new combination including a boosted PI.
- Switching to an INI (raltegravir, elvitegravir or dolutegravir) or maraviroc with two active NRTIs is an option but is also not recommended if there are historical or existing reverse transcriptase mutations/previous NRTI virological failure

First-line treatment failure on a ritonavir-boosted PI-based two NRTI regimen with or without PI resistance

- remaining on the same regimen may be a reasonable approach but with close monitoring and adherence support.
- individual should be monitored carefully and repeat VL performed after approximately 4 weeks. If there is inadequate virological response, resistance testing should be performed to detect any additional archived resistance.
- limited data regarding the efficacy of switching to another PI/r, NNRTI, INI or maraviroc-based regimen and again the decision should individualised.
- switching to an INI, maraviroc or an NNRTI for a person with historical or existing reverse

transcriptase mutations is not recommended because of an increased risk of virological failure and further emergence of resistance

- because of the high genetic barrier of PI/r, sequencing to a regimen that includes a new PI/r is unlikely to lead to further emergent resistance and is recommended.
- Where PI/r mutations exist, darunavir/r is the preferred agent (unless resistance is likely) and inclusion of an INI, etravirine or maraviroc (if R5 tropic virus) as one of the additional drugs should be considered. Where darunavir/r is not suitable, depending on susceptibility, alternative PIs such as tipranavir/r and lopinavir/r may be considered.

First-line treatment failure with integrase inhibitor-based resistance

- In studies of naïve subjects developing virological failure on raltegravir or elvitegravir regimens, up to one- half have been found to harbour viruses with primary integrase mutations and 25% NRTI mutations at 48 weeks: approximately half have wild-type virus
- no resistance has been seen in studies in treatment-naïve individuals with dolutegravir/2NRTI-based regimens
- data supporting a switch to PI/r, NNRTI or maraviroc but sequencing to a new regimen that includes a PI/r is unlikely to lead to further emergent resistance and is recommended.
- Similarly, although data from the VIKING---3 study in individuals with pre-existing integrase mutations after failure on raltegravir or elvitegravir in the context of three-class resistance and with optimisation of the background regimen has shown over half achieve a VL <50 copies/mL
- no data to support sequencing to dolutegravir after first-line failure.
- Switching to an NNRTI or maraviroc with two active NRTIs is an option but is also not recommended in a person with historical or existing reverse transcriptase mutations or previous NRTI virological failure.
- Individuals experiencing virological failure on raltegravir or elvitegravir should switch to a new regimen as soon as possible to reduce the risk of accumulating resistance mutations that may affect susceptibility to dolutegravir where success of response has been linked to the profile and number of resistance mutations.

Individuals with multiple class virological failure with or without extensive drug resistance

We recommend individuals with persistent viraemia and with limited options to construct a fully suppressive regimen are discussed/referred for expert advice (or through virtual clinic referral) (GPP).

We recommend individuals with extensive drug resistance are switched to a new ART regimen containing at least two and preferably three fully active agents with at least one active PI/r such as DRV/r and one agent with a novel mechanism (an INI, MVC or enfuvirtide) with ETV an option based on viral susceptibility (1C).

We recommend individuals with extensive drug resistance including reduced darunavir susceptibility receive DTG as the INI (1C).

We suggest that consideration on an individual basis should be given to whether inclusion of NRTIs with reduced activity on genotypic testing will provide additional antiviral activity if the regimen includes three fully active drugs including a boosted PI (2C).

We recommend all individuals receive intensive adherence support at the start and at regular intervals to support them on their new ART combination (GPP).

Rationale

- drugs currently used in triple-class failure:boosted PIs (predominantly twice-daily darunavir/r; but also on occasions tipranavir/r), INIs raltegravir and dolutegravir, CCR5

chemokine receptor antagonist maraviroc, NNRTI etravirine, fusion inhibitor enfuvirtide.

- available data for darunavir/r, tipranavir/r, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, etravirine and enfuvirtide show that they are most effective when used with other active drugs to which the virus is susceptible based on resistance testing and antiviral experience
- When used as the only effective agent, the likelihood of achieving virological suppression is significantly reduced and the development of emergent resistance to the drug greater, and a future opportunity for constructing an effective regimen is often lost.
- In a meta-analysis of 10 trials (excluding dolutegravir) of subjects with triple-class virological failure and virological resistance where the study drug was added to optimised background therapy and compared with placebo, associations were demonstrated with increased virological suppression (pooled OR 2.97) and larger CD4 cell count increases for the active agent
- In a further non-inferiority study, elvitegravir was found to be non-inferior to raltegravir when accompanied by a boosted PI and a third agent
- A non-inferiority trial comparing dolutegravir with raltegravir as the comparator examined those with triple-class experience but who were naive to integrase inhibitors and had at least two-class resistance and at least one fully active drug as optimised background therapy: once-daily dolutegravir was superior to raltegravir at 48 weeks in achieving a VL <50 copies/mL; no benefit in individuals who had not received darunavir/r or had no primary darunavir mutations.
- In two studies examining individuals previously naive to ART for whom an NNRTI/2NRTI regimen subsequently failed, a boosted PI/r regimen with at least two new or recycled NRTIs was no less efficacious than an NRTI-sparing regimen combining raltegravir with a boosted-PI. Even in the presence of limited or no predicted activity on the basis of genotypic assay, NRTIs retained substantial virological activity equivalent to that of raltegravir without evidence of increased toxicity and therefore may allow the introduction of drugs known to be active to be deferred. NRTI inclusion was demonstrated to achieve improved virological control over PI/r monotherapy out to 96 weeks; Once virological suppression has been achieved, the advantage of retaining NRTIs where partial or complete resistance is demonstrated is uncertain.
- A small open RCT of 90 virologically suppressed individuals on safety of withdrawing NRTIs compared to a control arm of maintaining them in the context of partial NRTI activity and the presence of at least two fully active remaining drugs in the regimen: No significant difference in virological failure between the arms at 48 weeks
- A study examined individuals who had triple-class failure and/or resistance when randomisation to the new regimen was based on treatment history, tropism testing and resistance profiles including a choice of NRTIs. Following randomisation, the subjects then received the chosen regimen with or without the NRTIs. The results demonstrated omitting NRTIs was non-inferior to their inclusion. Of note, subjects in this study received an average of three active drugs and therefore the lack of NRTI benefit is not altogether surprising.
- Studies using lamivudine monotherapy for individuals developing therapy failure have shown that those harbouring M184V who continue on lamivudine maintain lower VLs, have smaller declines in CD4 cell counts, and rarely develop new reverse transcriptase mutations
- presence of M184V mutation enhances in vitro susceptibility to tenofovir and this translates into a significant HIV RNA response in clinical trials of tenofovir intensification
- Insufficient data to guide recommendations as to whether there are clinical benefits of trying to maintain M184V by continuing lamivudine/emtricitabine when switching to new combination ART; expert opinion: any decision should be individualised.
- For those drugs with a novel mode of action (integrase and fusion inhibitors, and CCR5 antagonists), the absence of previous exposure indicates susceptibility, although maraviroc is only active against CCR5-tropic virus. For darunavir, tipranavir and etravirine, the number and type of mutations inform the degree to which these drugs are active
- potential for drug–drug interactions important

<p>WHO, 2013 [35,36].</p> <p>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection</p>	<p>These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection.</p>
	<p>Methodik: Update der Leitlinienversion von 2010</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syst. Literaturrecherche, • Konsensusprozess <p>Suchzeitraum: bis 2012</p> <p>LoE & GoR: Bewertung der Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach GRADE</p> <p>Weitere Dokumente zur Methodik und Bewertung der Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>1. Treatment-naive patients</p> <p>1a. Adults</p> <p><u>Preferred first-line regimens:</u> TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <p>If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the following options is recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AZT + 3TC + EFV • AZT + 3TC + NVP • TDF + 3TC (or FTC) + NVP <p>(strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence). • Special circumstances may include situations where preferred or alternative regimens may not be available or suitable because of significant toxicities, anticipated drug-drug interactions, drug procurement and supply management issues, or for other reasons: Regimens containing ABC, d4Tb and boosted PIs <p>Rationale:</p> <p><u>3TC vs FTC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • available evidence supports clinical equivalence of 3TC and FTC in terms of efficacy and safety. • evidence with regards to drug resistance is inconclusive, with differences appearing to be small, and their clinical importance unclear. • 3TC is available in more fixed-dose combination formulations than FTC. • References: Sanne et al. Two randomized, controlled, equivalence trials of emtricitabine (FTC) to lamivudine (3TC). XIV International AIDS Conference, Barcelona, 7–12 July 2002. Abstract

4432

Benson et al. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. *AIDS*. 2004;18:2269–76.

Mulenga A et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and tenofovir disoproxil both in combination with efavirenz in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected Zambians. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia, 2013.

Ford N, Shubber Z, Hill A et al. Comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *PLoS ONE*. 2013;8:e79981

EFV vs NVP

- exposure to EFV in early pregnancy has not resulted in increased occurrence of congenital anomalies or other significant toxicity.
- evidence suggests that EFV is clinically superior to NVP, since it provides better long-term viral suppression and has fewer adverse reactions and less risk of resistance, when combined with TDF + 3TC (or FTC)
- Cost of EFV decreased considerably, and it is now increasingly available as part of once-daily fixed-dose combinations.
- References:
 - Tang et al. A review of the virological efficacy of the 4 World Health Organization–recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;54:862–75.
 - Shubber et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27:1403–12.
 - Ford et al. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013;27:1135–43.
 - Bera E, Mia R. Safety of nevirapine in HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at higher CD4 counts: a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J*. 2012;102:855–9.
 - Quattara EN, Anglaret X, Wong AY et al. Projecting the clinical benefits and risks of using efavirenz-containing antiretroviral therapy regimens in women of childbearing age. *AIDS*. 2012;26:625–34.
 - Mills et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*. 2006;3:e438.
 - Kranzer K, Ford N. Unstructured treatment interruption of antiretroviral therapy in clinical practice: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2011;16:1297–313.
 - Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2013. Wilmington, DE: 2013.
 - March of Dimes global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. White Plains, NY: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006 (<http://www.marchofdimes.com/glue/files/BirthDefectsExecutiveSummary.pdf>, accessed 17 February 2014).
 - Ford et al. Safety of efavirenz in the first-trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 2):S1–9.

1b.Children 3 years of age and older (including adolescents):

- For children infected with HIV three years of age and older (including adolescents), EFV is the preferred NNRTI for first-line treatment and NVP is the alternative (strong recommendation, low-quality evidence).

Special note: In determining the choice of NNRTI for first-line therapy, national programmes should consider the dosing characteristics of EFV (once-daily) and NVP (twice-daily) and how this aligns with the NRTI backbone. For example, NVP may be a better choice if the recommended regimen is a twice-daily option using a fixed-dose combination.

- For adolescents infected with HIV (10 to 19 years old) weighing 35 kg or more, the NRTI backbone for an ARV regimen should align with that of adults and be one of the following, in preferential order:
 - TDF + 3TC (or FTC)

- AZT + 3TC
- ABC + 3TC

(strong recommendation, low-quality evidence).

Special note: TDF-containing fixed-dose combinations are currently only available in adult, unscored tablets for once-daily use. At or above 35 kg, the dose of TDF in adult dual and triple fixed-dose combinations and the dose of EFV in adult triple fixed-dose combinations are acceptable for use in adolescents. ABC or boosted PIs can be used in special circumstances.

Rationale

The US FDA and EMA approved using TDF for children older >2 years of age, providing an opportunity to offer the same regimen to both adults and children. Harmonizing treatment recommendations with adult regimens could improve children's access to ART. Other benefits of TDF include the ability to combine it with 3TC and EFV to create a potent once-daily regimen for children. In addition, the fact that HIV resistance to TDF – specifically K65R – can enhance the antiviral effect of AZT may make TDF a good choice for first-line therapy in terms of sequencing NRTIs from first- to second-line regimens. However, experience with TDF in young children is limited, and although TDF is known to reduce bone mineral density, it is not clear whether this is permanent and how it might affect future patterns of growth and fracture risk, as highlighted in the values and preferences survey among health workers. In addition, TDF formulations for younger children are not widely available and to date there are no TDF-containing paediatric fixed-dose combinations. ABC shares many of the benefits of TDF (once-daily dosage and a favourable resistance profile) but, in contrast to TDF, ABC has been more thoroughly studied in children and is generally well tolerated. ABC is also available in paediatric fixed-dose combination formulations but is significantly more costly. Further, among people with HLA-B*5701, it can cause potentially fatal hypersensitivity; although this is very rare among African children, it can affect up to 3–4% of Caucasian and Asian children.

A systematic review based on observational data indicates that EFV has a better short term toxicity profile and is associated with better virological response than NVP. Most children currently receiving ART are treated with regimens that contain NVP, whereas in adults, EFV is increasingly being selected as the preferred NNRTI. The primary reason for this discrepancy relates to the relative availability of NVP or EFV in fixed-dose combinations for children or adults. Children who are well controlled and stable on NVP containing regimens do not need to substitute EFV for NVP, but EFV would be a better choice for those initiating ART with other once-daily drugs.

Ref:

Tang et al. A review of the virological efficacy of the 4 World Health Organization–recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54:862–875.
 Shubber et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2013, 27:1403-1412.

Table 7.5 Summary of first-line ARV regimens for adults, adolescents, pregnant and breastfeeding women and children

First-line ART	Preferred first-line regimens	Alternative first-line regimens ^{a,b}
Adults (including pregnant and breastfeeding women and adults with TB and HBV coinfection)	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Adolescents (10 to 19 years) ≥35 kg		AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP ABC + 3TC + EFV (or NVP)
Children 3 years to less than 10 years and adolescents <35 kg	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + EFV TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Children <3 years	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

^a For adolescents, using d4T as an option in first-line treatment should be discontinued and restricted to special cases in which other ARV drugs cannot be used and to the shortest time possible, with close monitoring. For children, d4T use should be restricted to the situations in which there is suspected or confirmed toxicity to AZT and lack of access to ABC or TDF. The duration of therapy with this drug should be limited to the shortest time possible. See Box 10.7 for guidance on phasing out d4T.

^b ABC or boosted PIs (ATV/r, DRV/r, LPV/r) can be used in special circumstances.

2. Treatment- experienced patients

WHO definitions of clinical, immunological and virological failure for the decision to switch ART regimens

clinical failure: New or recurrent clinical event indicating severe immunodeficiency (WHO clinical stage 4 condition)^a after 6 months of effective treatment

Comment: The condition must be differentiated from immune reconstitution inflammatory syndrome occurring after initiating ART For adults, certain WHO clinical stage 3 conditions (pulmonary TB and severe bacterial infections) may also indicate treatment failure

immunological failure: CD4 count falls to the baseline (or below) or persistent CD4 levels below 100 cells/mm³

Comment Without concomitant or recent infection to cause a transient decline in the CD4 cell count A systematic review found that current WHO clinical and immunological criteria have low sensitivity and positive predictive value for identifying individuals with virological failure. The predicted value would be expected to be even lower with earlier ART initiation and treatment failure at higher CD4 cell counts. There is currently no proposed alternative definition of treatment failure and no validated alternative definition of immunological failure

virological failure: Plasma viral load above 1000 copies/ ml based on two consecutive viral load measurements after 3 months, with adherence support .

Comment The optimal threshold for defining virological failure and the need for switching ART regimen has not been determined. An individual must be taking ART for at least 6 months before it can be determined that a regimen has failed.

Recommendation: What ART regimen to switch to (second-line ART)

Table 7.18 Summary of preferred second-line ARV regimens for adults and adolescents

Target population	Preferred second-line regimen ^a	
Adults and adolescents (≥10 years)	If d4T or AZT was used in first-line ART	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r or LPV/r
	If TDF was used in first-line ART	AZT + 3TC + ATV/r or LPV/r
Pregnant women	Same regimens recommended for adults and adolescents	
HIV and TB coinfection	If rifabutin is available	Standard PI-containing regimens as recommended for adults and adolescents
	If rifabutin is not available	Same NRTI backbones as recommended for adults and adolescents plus double-dose LPV/r (that is, LPV/r 800 mg/200 mg twice daily) or standard LPV dose with an adjusted dose of RTV (that is, LPV/r 400 mg/400 mg twice daily)
HIV and HBV coinfection	AZT + TDF + 3TC (or FTC) + (ATV/r or LPV/r)	

^aABC and ddI can be used as NRTI backup options but add complexity and cost without clinical advantages. DRV/r can be used as an alternative PI and SQV/r in special situations, but neither is currently available as a heat-stable fixed-dose combination, but a DRV + RTV heat-stable fixed-dose combination is in development.

Using a boosted PI + two NRTI combination is recommended as the preferred strategy for second-line ART for adults, adolescents and also for children when NNRTI-containing regimens were used in first-line ART.

2a. Second-line ART: recommendations for adults

- Second-line ART for adults should consist of 2NRTIs + a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI).
 - The following sequence of second-line NRTI options is recommended:
 - After failure on a TDF + 3TC (or FTC)–based first-line regimen, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line regimens.
 - After failure on an AZT or d4T + 3TC–based first-line regimen, use TDF + 3TC (or FTC) as the NRTI backbone in second-line regimens.
 - Use of NRTI backbones as a fixed-dose combination is recommended as the preferred approach
(strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Heat-stable fixed-dose combinations of ATV/r and LPV/r are the preferred boosted PI options for second-line ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).

Rationale

PI options for second-line ART

- no evidence to support changing the recommendation in the 2010 guidelines (6 clinical trials):

low- to very-low-quality evidence (downgraded in the GRADE evaluation primarily for indirectness and imprecision) for using ATV/r or DRV/r (once-daily) over LPV/r (twice-daily) or vice versa as preferred boosted PI options:

- ATV/r was considered to be comparable to LPV/r in 1 trial among

ART-experienced individuals

- In 1 trial among ART-naive individuals, ATV/r showed better virological response and better retention in care when compared with LPV/r
- In 2 studies, people receiving DRV/r-containing regimens also showed better virological response and retention in care than people receiving LPV/r, both in treatment-naive and experienced people

References:

- Johnson M et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*, 2006, 20:711–718.
- Arasteh K et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antiviral Therapy*, 2009, 14:859–864.
- Banhegyi D et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. *Current HIV Research*, 2012, 10:171–181.
- Molina JM et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 53:323–332.
- Josephson F et al. The relation between treatment outcome and efavirenz, atazanavir or lopinavir exposure in the NORTHIV trial of treatment-naive HIV-1 infected patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 66:349–357.
- Orkin C et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1- infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Medicine*, 2012, doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x.

- DRV/r has been used for second-line therapy in high-income settings.
- 2 key factors currently preclude DRV/r as a preferred option in these guidelines: high cost and it not being available as a heat-stable fixed-dose combination.
- Additional research is required to better understand sequencing strategies for PIs in second- and third-line therapy. The different drug toxicity profiles of ATV/r and LPV/r, the contraindication of ATV/r with rifampicin and the lack of WHO approval for the use of ATV/r in children younger than six years provide additional grounds for maintaining both PIs as equal options
- The Guidelines Development Group recommended that DRV/r should be maintained as a preferred third-line drug. Using it as an alternative option to LPV/r or ATV/r for second-line therapy can be considered, especially when competitively priced fixed-dose combinations are available

NRTI backbone

- The Guidelines Development Group maintained the rationale adopted in 2010, recommending drug sequencing consistent with ART-optimizing principles (in particular, availability as fixed dose combinations and tolerability) and resistance mutation risk, based on the NRTIs used in the first-line regimen.

2b. Second-line ART: recommendations for children (incl. adolescents)

- After failure of a first-line NNRTI-based regimen, a boosted PI plus two NRTIs are recommended for second-line ART; LPV/r is the preferred boosted PI. (Strong recommendation, moderate-quality evidence)

- After failure of a first-line LPV/r-based regimen, children younger than 3 years should remain on their first-line regimen, and measures to improve adherence should be undertaken. (Conditional recommendation, very-low-quality evidence)
- After failure of a first-line LPV/r-based regimen, children 3 years or older should switch to a second-line regimen containing an NNRTI plus two NRTIs; EFV is the preferred NNRTI. (Conditional recommendation, low-quality evidence)
- After failure of a first-line regimen of ABC or TDF + 3TC (or FTC), the preferred NRTI backbone option for second-line ART is AZT + 3TC. (Strong recommendation, low-quality evidence)
- After failure of a first-line regimen containing AZT or d4T + 3TC (or FTC), the preferred NRTI backbone option for second-line ART is ABC or TDF + 3TC (or FTC). (Strong recommendation, low-quality evidence)

Rationale

- After reviewing data for adults and children main recommendations established in the 2010 guidelines were maintained.
- RCT data among older children provide indirect evidence supporting the safe use of an NNRTI-based second-line regimen, but concerns remain about this approach for infants and young children.
- Based on the suboptimal performance of NVP-based regimens (and the limited data available to inform the use of EFV) in children younger <3 years and the potential rapid re-emergence of archived NNRTI-resistant HIV, second-line NNRTI-based regimens are expected to have limited durability in this age group
- Increasing evidence suggests that, in young children for whom LPV/r-based regimens have failed, selection of major mutations to PI is rare and accumulation of thymidine analogue mutations is very limited.
- Unboosted PIs (such as fosamprenavir (FPV), DRV and ATV) and other PIs (such as IDV/r, SQV/r, FPV/r and TPV/r) are associated with reduced virological suppression, high pill burden and/or a higher frequency of side effects and are therefore discouraged
- The sequencing of NRTI was determined based on optimizing principles for ARV drugs and the need to maximize antiviral activity despite the selection of resistance mutations.
- added value of ddI in second-line regimens is unclear;
- continuing 3TC despite the likely presence of 3TC resistance is the preferred option.
- HIV harbouring 3TC resistance with the M184V mutation may have reduced viral replication and may also induce some degree of resensitization to AZT or TDF, although this is based on in vitro data

References

- Palumbo P et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363:1510–1520.
- Violari A et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366:2380–2389.
- Violari A. CHER Trial: virological responses achieved in infants with early ART. Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, United Kingdom, 11–15 November 2012.

PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:273–283.

Pillay D et al. Implications of HIV drug resistance on first and second line therapies in resource-limited settings: recommendations from the Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network. *Antiviral Therapy*, in press.

Taylor BS et al. Rapid development of antiretroviral drug resistance mutations in HIV-infected children less than two years of age initiating protease inhibitor-based therapy in South Africa. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2011, 27:945–956.

Zanoni B et al. Predictors of poor CD4 and weight recovery in HIV-infected children initiating ART in South Africa. *PLOS ONE*, 2012, 7:e33611.

Orrell C et al. Resistance in pediatric patients experiencing virologic failure with first- and second-line antiretroviral therapy. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, in press [Epub ahead of print].

van Zyl GU et al. Protease inhibitor resistance in South African children with virologic failure. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2009, 28:1125–1127.

King JR et al. Antiretroviral pharmacokinetics in the paediatric population: a review. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41:1115–1133.

Gotte M et al. The M184V mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 impairs rescue of chain-terminated DNA synthesis. *Journal of Virology*, 2000, 74:3579–3585.

3. Third-line ART - New recommendations

- National programmes should develop policies for third-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence).
- Third-line regimens should include new drugs with minimal risk of cross-resistance to previously used regimens, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence).
- Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence).

Rationale

- Data from RCTs available for DRV/r, etravirine (ETV) and raltegravir (RAL), most studies conducted in well-resourced or middle- to high-income countries: these data support efficacy of these agents in highly ART-experienced patients.
- pooled subgroup analysis show superiority of DRV/r plus an optimized background regimen (OBR) chosen by genotyping and phenotyping compared to control group (boosted PI + OBR where the investigator selected the boosted PI) among highly treatment-experienced individuals
- DRV/r non-inferior to LPV/r among treatment-experienced people after 96 weeks
- Among individuals with limited treatment options, RAL + OBR provided better virological suppression than the OBR alone for at least 96 w.
- ETV + OBR provided better virological suppression and improved immunological response than the optimized background regimen alone after 96 weeks
- in people with multidrug resistant HIV who have few remaining treatment options, the combination of RAL, ETV and DRV/r was well tolerated and was associated with a rate of virological suppression similar to that expected among treatment-naïve people
- Evidence from post-marketing reports indicates higher rates of hypersensitivity to ETV than previously reported

References

Arasteh K et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antiviral Therapy*, 2009, 14:859–864.

Banhegyi D et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. *Current HIV Research*, 2012, 10:171–181.

	<p>Gatell JM et al. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i>, 2010, 53:456–463.</p> <p>Steigbigel RT et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. <i>Clinical Infectious Diseases</i>, 2010, 50:605–612.</p> <p>Katlama C et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. <i>Antiviral Therapy</i>, 2010, 15:1045–1052.</p> <p>Imaz A et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>, 2011,66:358–362.</p> <p>Fagard C et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i>, 2012, 59:489– 493.</p> <p>Etravirine full prescribing information. Titusville, NJ, Janssen Products, 2008 (www.intelence.com/shared/product/intelence/prescribing-information.pdf, accessed 15 May 2013).</p>																											
<p>Günthard HF et al., 2014 [15].</p> <p>2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel Antiretroviral treatment of adult HIV infection</p>	<p>OBJECTIVE</p> <p>To provide updated treatment recommendations for adults with HIV, emphasizing when to start treatment; what treatment to start; the use of laboratory monitoring tools; and managing treatment failure, switches, and simplification.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internationale Expertengruppe, • syst. Literaturrecherche, • Konsensusprozesse <p>Suchzeitraum: 2012-2014 (Update des SR von Thompson MA, et al. 2012)</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie: Finanzierung durch die „IAS–USA - a not-for-profit, mission-based, nonmembership, educational organization“, CoI erfasst und bewertet, Empfehlungen hervorgehoben aber nicht mit Literatur verknüpft</p> <p>Strength of recommendation:</p> <table border="1" data-bbox="368 1265 1161 1355"> <tr> <td>A</td> <td>Strong support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Moderate support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>limited support for the recommendation</td> </tr> </table> <p>Quality of evidence:</p> <table border="1" data-bbox="368 1411 1311 1668"> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence</td> </tr> </table> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p>Recommended initial ART-Regimens^a</p> <table border="1" data-bbox="368 1787 1362 2076"> <thead> <tr> <th>Type of Regimen</th> <th>Antiretroviral Drug Combination</th> <th>Rating</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Integrase strand transfer inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors</td> <td>Dolutegravir^b plus tenofovir/emtricitabine</td> <td>Ala</td> <td>Dolutegravir is dosed once daily. Associated with modest increases in creatinine level due to inhibition of creatinine secretion</td> </tr> <tr> <td>Dolutegravir^b plus</td> <td>Ala</td> <td>No evidence that abacavir/lamivudine performs less well at HIV-1 RNA levels >100 000 copies/mL when</td> </tr> </tbody> </table>	A	Strong support for the recommendation	B	Moderate support for the recommendation	C	limited support for the recommendation	Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature	Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature	IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	III	Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence	Type of Regimen	Antiretroviral Drug Combination	Rating	Comments	Integrase strand transfer inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Dolutegravir ^b plus tenofovir/emtricitabine	Ala	Dolutegravir is dosed once daily. Associated with modest increases in creatinine level due to inhibition of creatinine secretion	Dolutegravir ^b plus	Ala	No evidence that abacavir/lamivudine performs less well at HIV-1 RNA levels >100 000 copies/mL when
A	Strong support for the recommendation																											
B	Moderate support for the recommendation																											
C	limited support for the recommendation																											
Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature																											
Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																											
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature																											
IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																											
III	Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence																											
Type of Regimen	Antiretroviral Drug Combination	Rating	Comments																									
Integrase strand transfer inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Dolutegravir ^b plus tenofovir/emtricitabine	Ala	Dolutegravir is dosed once daily. Associated with modest increases in creatinine level due to inhibition of creatinine secretion																									
	Dolutegravir ^b plus	Ala	No evidence that abacavir/lamivudine performs less well at HIV-1 RNA levels >100 000 copies/mL when																									

	abacavir ^c / lamivudine		given with dolutegravir. A fixed-dose combination is in late-stage development.
	Elvitegravir ^b / cobicistat/ tenofovir/ emtricitabine	Ala	Once-daily fixed-dose combination. Cobicistat is associated with modest increases in creatinine level due to inhibition of creatinine secretion; has similar drug interactions to ritonavir.
	Raltegravir ^b plus tenofovir/ emtricitabine	Ala	Raltegravir is taken twice daily.
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Efavirenz ^d /tenofovir/ emtricitabine	Ala	Efavirenz central nervous symptoms may persist beyond 2-4 weeks but is no longer contraindicated for use in pregnant women.
	Efavirenz ^d plus abacavir ^c /lamivudine ^e	Ala	Efavirenz central nervous symptoms may persist beyond 2-4 weeks but is no longer contraindicated for use in pregnant women.
	Rilpivirine ^f / tenofovir/ emtricitabine	Ala	Once-daily fixed-dose combination. Rilpivirine-based therapy is not recommended in patients with baseline HIV-1 RNA levels >100 000 copies/mL.
Ritonavir-boosted protease inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Atazanavir ^{g,h} plus tenofovir/ emtricitabine	Ala	Atazanavir is associated with nephrolithiasis, cholelithiasis, and chronic kidney injury.
	Atazanavir ^{g,h} plus abacavir ^c / lamivudine ^e	Ala	Atazanavir is associated with nephrolithiasis, cholelithiasis, and chronic kidney injury.
	Darunavir ^g plus tenofovir/ emtricitabine	Ala	During initial therapy, 800 mg of darunavir is given oncedaily with 100 mg of ritonavir given once daily.
<p>^a Regimen classes and drugs within these classes are listed in alphabetic order by the anchor (third) drug and not in order of preference. Ratings of the strength of the recommendations and quality of evidence are described in Table 1.</p> <p>^b Simultaneous administration with antacids or other medications with divalent cations (Ca²⁺, Mg⁺⁺, Al⁺⁺, Fe⁺⁺) should be avoided due to chelation of the integrase strand transfer inhibitor by the cation, thereby reducing absorption.</p> <p>^c Abacavir has been associated with increased cardiovascular risk, although data are conflicting; use with caution in patients with high cardiovascular risk. Should only be used in HLA-B*5701-negative patients.</p> <p>^d Should be taken on an empty stomach, and preferably at bedtime.</p>		<p>^e The combination of abacavir and lamivudine was less efficacious with baseline HIV-1 RNA level above 100 000 copies/mL than the combination of tenofovir and emtricitabine when these agents were given with efavirenz or ritonavir-boosted atazanavir.</p> <p>^f Rilpivirine should not be given with proton pump inhibitors and should be taken consistently with a full meal.</p> <p>^g Should be taken with food.</p> <p>^h Co-administration with H2-blockers or proton pump inhibitors should be avoided if possible and, if not, specific doses and dose separation schedules are recommended as per prescribing information.</p>	
<p>Alternatives to Recommended Initial Regimes:</p>			

Table 3. Alternatives to Recommended Initial Regimens^a

Type of Regimen	Alternative Antiretroviral Drug Combinations	Rating	Comments
Integrase strand transfer inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Raltegravir ^b plus abacavir ^c /lamivudine	B1a	No evidence that abacavir/lamivudine performs less well at HIV-1 RNA levels >100 000 copies/mL when taken with raltegravir.
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Nevirapine plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	B1a	Severe hepatotoxicity may occur in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men. Severe rash is more common than with other NNRTIs.
Protease inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Rilpivirine ^d plus abacavir ^c /lamivudine	A1a	Rilpivirine-based therapy is not recommended in patients with baseline HIV-1 RNA levels >100 000 copies/mL.
	Atazanavir ^e /cobicistat ^f with 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	B1a	Atazanavir plus cobicistat as a fixed-dose combination achieves atazanavir levels similar to those with ritonavir boosting. As separate agents, they were noninferior to ritonavir-boosted atazanavir, both in combination with tenofovir/emtricitabine.
	Darunavir ^g /cobicistat ^f with 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	B111	Darunavir plus cobicistat as a fixed-dose combination achieves darunavir levels similar to those with ritonavir boosting.
	Darunavir ^{h,g} plus abacavir ^c /lamivudine	B1b	Comparative clinical data from a subset of patients from a single, randomized study.
	Lopinavir ⁱ fixed-dose combination with 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	B1a	Main advantage is fixed-dose combination. May have increased cardiovascular risk and be less tolerable than recommended options.
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors limiting or sparing ^h	Darunavir ^{h,g} plus raltegravir	B1b	Raltegravir taken twice daily, ritonavir-boosted darunavir taken once daily. Less effective at CD4 cell counts of <200/μL and possibly HIV-1 RNA levels >100 000 copies/mL.
	Lopinavir ⁱ plus lamivudine	B1a	Single study; comparator nucleoside reverse transcriptase inhibitor included zidovudine (53.9%), tenofovir (36.6%), and abacavir (9.4%), each with lamivudine.
	Lopinavir ⁱ plus raltegravir	B1a	Both medications taken twice daily; single study with relatively small sample size and low baseline plasma HIV-1 RNA level.

^a Regimen classes and drugs within these classes are listed in alphabetic order by the anchor (third) drug and not in order of preference. Ratings of the strength of the recommendations and quality of evidence are described in Table 1.

^b Simultaneous administration with antacids or other medications with divalent cations (Ca²⁺, Mg⁺⁺, Al⁺⁺⁺, Fe⁺⁺) should be avoided due to chelation of the integrase strand transfer inhibitor by the cation, thereby reducing absorption.

^c Abacavir has been associated with increased cardiovascular risk, although data are conflicting; use with caution in patients with high cardiovascular risk. Should only be used in HLA-B*5701-negative patients.

^d Rilpivirine should not be given with proton pump inhibitors and should be taken consistently with a full meal.

^e Should be taken with food.

^f US Food and Drug Administration approval of the fixed-dose combination is anticipated in 2014.

^g Ritonavir-boosted regimen.

^h Only in certain circumstances (see the NRTI-Sparing Therapy section in text for full explanation).

Recommendations for Changing the ART Regimen in Treatment-Experienced Patients

- Design of a new regimen should consider previous antiretroviral therapy exposure, previous resistance profile, drug interactions, and history of intolerance or toxic effects (A1a).
- Depending on the resistance profile, viral tropism, and options available for patients with multidrug resistance, inclusion of a boosted protease inhibitor and agents from newer drug classes (eg, an integrase strand transfer inhibitor or maraviroc) should be considered (A1a).
- Monotherapy with a boosted protease inhibitor is not recommended when other options are available (A1a).
- Maintenance of virologic suppression is paramount when switching the regimen to improve tolerability, reduce toxicity, and improve convenience (A1a).

Switching or regimen simplification in virologically suppressed individuals is generally safe if prior treatment and resistance profile are considered and full activity of the nucleoside reverse transcriptase inhibitors can be ensured for switches from a ritonavir-boosted protease inhibitor to drugs with low barriers to resistance (nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, unboosted protease

	inhibitors, or integrase strand transfer inhibitors) (A1a).
--	---

Ergänzende Dokumente

<p>Neubert J et al., 2012 [31].</p> <p>Leitlinie der Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (2011)</p>	<p>Leitlinie der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) und der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD)</p> <p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund der limitierten Evidenz in der Patientenpopulation unter 18 Jahre als deutsche Leitlinie ergänzend dargestellt; <p>im AWMF-Leitlinienregister als S1-Leitlinie klassifiziert; Recherche und Auswahl der Literatur unklar, Methodik der Konsensfindung nicht beschrieben</p> <ul style="list-style-type: none">• Zielpopulation hinsichtlich Altersobergrenze nicht klar definiert (Kinder [im Alter von 0-14 Jahren?] oder auch Jugendliche [bis 18J. ?]; Diskrepanz zwischen Leitlinientitel und formulierter Fragestellung) <p>Fragestellung: Einsatz antiretroviraler Therapie im Kindesalter</p> <p>Methodik:</p> <p>Empfehlungen basieren auf folgenden Grundlagen:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Diskussionen in der PAAD2) Literaturrecherche in Medline nach RCTs bei Kindern im März 20113) Empfehlungen der US-amerikanischen Gesellschaft für Kinderärzte vom August 2010, die aktuellen europäischen Therapieempfehlungen der PENTA 20094) Studienergebnisse zur ART bei Erwachsenen <p>Graduierung der Evidenz und Empfehlungen:</p>
---	--

Tab. 1 Graduierung der Evidenz.

Graduierung	Evidenz
I	≥ 1 randomisierte kontrollierte Studie
II	≥ 1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie Kohorten- oder Fallkontrollstudien bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien
III	Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien

Tab. 2 Graduierung der Empfehlungen.

Grad	Empfehlung
A	gute Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
B	mäßige Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
C	wenig Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
D	mäßige Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie
E	gute Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie

Empfehlungen

Tabelle 4: Empfehlungen zur Initialtherapie

Empfehlungen zu Arzneimittelkombinationen in der Initialtherapie
Kombinationstherapie
1 PI/r + 2 NRTI
1 NNRTI + 2 NRTI

Tabelle 5: Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom Alter

Empfehlungen zur Medikamentenkombination in der Initialtherapie in Abhängigkeit vom Alter		
	Kombinationstherapie	Bemerkung
2 NRTI + 1 PI/r		
<6 Jahren	LPV/r + 2NRTI	Zulassung erst ab 2 Jahren, Dosisangaben nach FDA, TDM, nicht bei Frühgeborenen
	NFV + 2 NRTI	Mögliche Alternative, Zulassung erst ab 3 Jahren, TDM, geschmacklich besser
>6 Jahren	LPV/r + 2 NRTI	
	ATV/r + 2 NRTI	
	FPV/r + 2 NRTI	
2 NRTI + 1 NNRTI		
<3 Jahre	NVP + 2 NRTI	nicht bei NVP exponierten Kindern
>3 Jahre	NVP + 2 NRTI	nicht bei NVP exponierten Kindern, bei Jugendlichen CD4-Grenzen beachten [49, 50]
	EFV + 2 NRTI	Zulassung ab 3 Jahren
3 NRTI + 1 NNRTI		
<1 Jahr	NVP + AZT + 3TC + ABC	in Ausnahmefällen möglich [53]

Abkürzung: ABC –Abacavir, ATV – Atazanavir; FPV – Fosamprenavir, LPV/r - Lopinavir/Ritonavir, NFV – Nelfinavir, EFV- Efavirenz

Hintergrund: Vergleich NNRTI vs PI

Vergleichsstudie im Kindesalter „PENPACT1“:

- therapienaive Kinder und Jugendliche zu 1 NNRTI oder 1 PI + jeweils 2 NRTI randomisiert – und bei Therapieversagen mit dem jeweils anderen Regime behandelt
- kein Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich Therapieerfolg.
- Unter den Therapieversagern einer Therapie mit NNRTI + 2 NRTI traten jedoch mehr NRTI-Mutationen auf als bei den Therapieversagern mit PI + 2 NRTI.

Babiker et al. First-line anti- retroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial . Lancet Infect Dis 2011 ; 11 : 273 – 283

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 25.04.2016

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees
#3	#1 and #2
#4	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Therapy - TH]
#6	("HIV 1" or "hiv i" or "hiv1" or "hivi" or "human immunodeficiency virus 1" or "human immunodeficiency virus i" or "human immunodeficiency virus type 1" or "human immunodeficiency virus type i"):ti,ab,kw
#7	(treat* or therap* or monotherap* or polytherap* or pharmacotherap* or effect* or efficacy or management or drug*):ti,ab,kw
#8	#1 or #6
#9	#8 and #7
#10	#3 or #5 or #9 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Other Reviews
#11	#1 or #4 or #6 Publication Year from 2011 to 2016, in Technology Assessments

SR, Meta-Analysen, HTAs in Medline (PubMed) am 25.04.2016

#	Suchfrage
#1	Search ("hiv 1"[MeSH Major Topic] AND "drug therapy"[MeSH Terms])
#2	Search "hiv infections/drug therapy"[MeSH Major Topic]
#3	Search (((("hiv 1"[Title/Abstract] OR "hiv i"[Title/Abstract] OR "hiv1"[Title/Abstract] OR "hivi"[Title/Abstract] OR "human immunodeficiency virus 1"[Title/Abstract] OR "human immunodeficiency virus i"[Title/Abstract] OR "human immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract] OR "human immunodeficiency virus type i"[Title/Abstract])
#4	Search "hiv 1"[MeSH Major Topic]
#5	Search #3 OR #4
#6	Search (((((((((((treatment*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic[Title/Abstract] OR monotherap*[Title/Abstract] OR polytherap*[Title/Abstract] OR pharmacotherap*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR drug*[Title/Abstract])
#7	Search #5 AND #6
#8	Search #1 OR #2 OR #7
#9	Search (#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#10	Search (#8) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND

#	Suchfrage
	analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#11	Search #9 OR #10
#12	Search #9 OR #10 Sort by: PublicationDate Filters: Publication date from 2011/04/01 to 2016/04/25

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.04.2016

#	Suchfrage
#1	Search ("hiv 1"[MeSH Major Topic]) OR "hiv infections"[MeSH Major Topic]
#2	Search (Human immunodeficiency virus[Title]) OR HIV[Title] OR HIV1[Title] OR HIVI[Title]
#3	Search #1 OR #2
#4	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT medline[sb])
#5	Search #3 AND #4
#6	Search #3 AND #4 Filters: Publication date from 2011/04/01 to 2016/04/25

Literatur:

1. **Baril J, Conway B, Giguere P, Ferko N, Hollmann S, Angel JB.** A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction. *HIV Med* 2014;15(5):301-310.
2. **British HIV Association (BHIVA).** British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 [online]. London (GBR): BHIVA; 2015. [Zugriff: 26.04.2016]. URL: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-guidelines.pdf>.
3. **Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi SG, Moyle G, et al.** Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(12):3169-3180.
4. **Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG, Malena M, Bosco O.** Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013; (6):Cd008270. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008270.pub2/abstract>.
5. **Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al.** Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011;25(16):1993-2004.
6. **Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Mills EJ, et al.** Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2013;8(11):e79981.
7. **Ford N, Shubber Z, Pozniak A, Vitoria M, Doherty M, Kirby C, et al.** Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69(4):422-429.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat. Vom 18. September 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2064/2014-09-18_AM-RL-XII_Cobicistat_2014-04-01-D-104_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. Vom 07. August 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. Vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. Vom 05. Dezember 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). Vom 19. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil. Vom 05. Juli 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin. Vom 05. Juli 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 26.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
15. **Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014;312(4):410-425.
16. **Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naïve HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2015;16(5):178-189.
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-02 (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir); Auftrag: A12-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 22.06.2012. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 136). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-10_Addendum_zum_Auftrag_A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir.pdf.
18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV; Dossierbewertung; Auftrag: A-14-08 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.05.2014. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 221). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV; Dossierbewertung; Auftrag: A14-34 [online]. Köln (GER): IQWiG; 18.12.2014. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 265). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-34_Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Elvitegravir-Fixkombination - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A13-25 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.09.2013. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL:

https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A15-61 [online]. Köln (GER): IQWiG; 30.03.2016. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 380). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-61_Elvitegravir-CobicistatEmtricitabin-Tenofovirafenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A12-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.04.2012. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A15-55 [online]. Köln (GER): IQWiG; 30.03.2016. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 377). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-55_Rilpivirin-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A12-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.04.2012. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 125). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV; Dossierbewertung; Auftrag: A14-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.03.2014. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 216). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-03_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
26. **Kawalec P, Kryst J, Mikrut A, Pilc A.** Nevirapine-based regimens in HIV-infected antiretroviral-naive patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(10):e76587.
27. **Kryst J, Kawalec P, Pilc A.** Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2015;10(5):e0124279.
28. **Li SL, Xu P, Zhang L, Sun GX, Lu ZJ.** Effectiveness and safety of rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment-naive adults infected with HIV-1: a meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2014;15(6):261-268.
29. **Magula N, Dedicoat M.** Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015; (1):Cd007497. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007497.pub2/abstract>.
30. **Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L.** Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e52562.

31. **Neubert J, Niehues T, Baumann U, Buchholz B, Notheis G, Wintergerst U, et al.** Leitlinie der Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (2011). *Klin Padiatr* 2012;224(2):98-110.
32. **Pillay P, Ford N, Shubber Z, Ferrand RA.** Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(7):e68995.
33. **Shey MS, Kongnyuy EJ, Alobwede SM, Wiysonge CS.** Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013; (3):Cd005481. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005481.pub3/abstract>.
34. **Sprenger HG, Bierman WF, van der Werf TS, Gisolf EH, Richter C.** A systematic review of a single-class maintenance strategy with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in HIV/AIDS. *Antivir Ther* 2014;19(7):625-636.
35. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; June 2013 [online]. Genf (SUI): WHO; 2013. [Zugriff: 26.04.2016]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1.
36. **World Health Organization (WHO).** March 2014 Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [online]. Genf (SUI): WHO; 2014. [Zugriff: 26.04.2016]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1.

Anhang

Tabelle 1 (Study characteristics of Ford et al., 2013)

Study	Setting	Sample size (as randomized)	Age	% female	Baseline viral load	Baseline CD4	Treatment history	3TC regimen	FTC regimen	Duration of follow up	Enrollment criteria
Samie et al. 2002	South Africa	468 patients	33	59%	85% <100,000 copies/ml	386 cells/mm ³ (3TC); 392 cells/mm ³ (FTC)	None	d4T+NVP/EFV	d4T+NVP/EFV	48 weeks	Antiretroviral naïve
Benson et al. 2004	43 sites in the USA	440 patients	42 years	14%	<50 copies/ml	527 cells/mm ³	Patients virologically suppressed on 3TC first line	d4T or AZT + PI or NNRTI	d4T or AZT + PI or NNRTI	48 weeks	Virologically suppressed for > 12 weeks
Marlin et al. 2009	Australia	360 patients	45 years	<3%	<50 copies/ml	627 cells/mm ³ (3TC); 599 cells/mm ³ (FTC)	2 NRTI + PI/r or NNRTI	ABC+PI/r or NNRTI	TDF+PI/r or NNRTI	96 weeks	Virologically suppressed for > 12 weeks
Martinez et al. 2009	18 sites in Spain	335 patients	43 years	22%	<200 copies/ml	520 cells/mm ³ (3TC); 508 cells/mm ³ (FTC)	2 NRTI (inc 3TC) plus PI/r or NNRTI	ABC+PI/r or NNRTI	TDF+PI/r or NNRTI	48 weeks	Virologically suppressed for > 24 weeks
Smith et al. 2009	USA and Puerto Rico	694 patients	38 years	16% (3TC) 20% (FTC)	70,795 copies/ml (43% ≥100,000)	214 cells/mm ³ (3TC); 193 cells/mm ³ (FTC)	None	ABC+LPV/r	TDF+LPV/r	96 weeks	Antiretroviral naïve
Calza et al. 2009	Italy	89 patients	36 years (3TC)	29% (3TC)	<50 copies/ml	658 cells/mm ³ (3TC); 611 cells/mm ³ (FTC)	PI-based antiretroviral regimen including one thymidine analogue	ATV/r+ABC	ATV/r+TDF	48 weeks	Virologically suppressed with hyperlipidemia for > 24 weeks
Sax et al. 2011	59 sites in USA and Puerto Rico	1060 patients (low viral load group)	37 years (FTC)	32% (FTC)	25,000 copies/ml	266 cells/mm ³	None	ABC+ATV/r or EFV	TDF+ATV/r or EFV	96 weeks	Antiretroviral naïve and VL < 100,000 copies/ml
Rafiq et al. 2013	100 sites in the USA, Canada, Europe, and Australia	827 patients	36 years	15%	33,000 copies/ml	359-362 cells/mm ³	None	ABC+DTG or RAL	TDF+DTG or RAL	96 weeks	Antiretroviral naïve with VL > 1000 copies/ml
Martinez et al. 2013	Spain	273 patients	47 years (3TC) 44 years (FTC)	10% (3TC) 27% (FTC)	<50 copies/ml	515 cells/mm ³ (3TC); 487 cells/mm ³ (FTC)	2 NRTI + PI/r	ABC+PI/r or RAL	TDF+PI/r or RAL	48 weeks	Virologically suppressed for > 24 weeks
Campo et al. 2013	76 sites in the USA	312 patients	46 years	15%	91% <50 copies/ml	532 cells/mm ³	3TC/ABC + PI/r	ABC+PI/r	TDF+PI/r	48 weeks	Virologically suppressed for > 12 weeks
Nishijima et al. 2013	Japan	109 patients	36 years	2%	19,055 copies/ml	257 cells/mm ³	None	ABC+ATV/r	TDF+ATV/r	96 weeks	Antiretroviral naïve
Mulenga	Zambia	332 patients	34 years	58%	110,000-130,000 copies/ml	143-169 cells/mm ³	None	TDF+EFV	TDF+EFV	48 weeks	Antiretroviral naïve

3TC, lamivudine; ATV/r, atazanavir; AZT, zidovudine; ABC, abacavir; d4T, stavudine; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; LPV/r, lopinavir-ritonavir; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI/r, protease inhibitor; RAL, raltegravir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate. doi:10.1371/journal.pone.0079981.t001