



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

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

Dolutegravir/Rilpivirin

Vom 6. Dezember 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	14
4. Verfahrensablauf.....	14
5. Beschluss.....	16
6. Anhang.....	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B. Bewertungsverfahren	28
1. Bewertungsgrundlagen.....	28
1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
1.2 Nutzenbewertung.....	28
1.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
1.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	28
1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	28
1.2.4 Therapiekosten.....	28
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	29
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1 Stellungnahme: ViiV Healthcare.....	37

5.2	Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH	81
5.3	Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH	91
5.4	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH	96
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 105	
5.6	Stellungnahme: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	112
5.7	Stellungnahme: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	119
D.	Anlagen.....	127
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	127
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	152

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 folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. 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 der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Rilpivirin ist der 15. Juni 2018. 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 22. Mai 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2018 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 Dolutegravir/Rilpivirin 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 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 Dolutegravir/Rilpivirin 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®) gemäß Fachinformation

Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen, ist:

- eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung 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 Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

zu 1. Für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI):

Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Doravirin

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. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) vom 5. Juli 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 3. Mai 2018

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018

Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016

Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015

Cobicistat vom 18. September 2014

Dolutegravir vom 7. August 2014

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012

Rilpivirin vom 5. Juli 2012

Für die Wirkstoffe, die Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und in den Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V fallen, liegt für die Behandlung von therapienaiven HIV-infizierten erwachsenen Patienten für Rilpivirin sowie für die Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil der Beleg für einen

geringen Zusatznutzen (Beschlüsse vom 5. Juli 2012) und für Dolutegravir der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 7. August 2014) sowie für die Kombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 19. März 2015) vor. Weiterhin liegt für Dolutegravir für therapieerfahrene Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integraseinhibitor die erste Therapieoption darstellt, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor (Beschluss vom 7. August 2014).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) 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.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin wie folgt bewertet:

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 mit identischem Design herangezogen.

In beide Studien wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI) (i. d. R. geboostert) oder Integrase-Inhibitoren (INI) erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Die Patientinnen und Patienten durften in der Vergangenheit kein virologisches Versagen gezeigt haben. Des Weiteren durften keine Resistenzen gegen eine der 4 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI, INI) vorliegen. In den Studien wurde Dolutegravir/Rilpivirin mit dem Fortführen der bisherigen

Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder ein INI) verglichen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Dolutegravir/Rilpivirin) oder den Vergleichsarm (Fortführen der bestehenden individuellen ART) randomisiert, stratifiziert nach Alter und 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI, INI) der bisherigen Therapie. In der Studie SWORD-1 wurden 252 Patientinnen und Patienten in den Dolutegravir/Rilpivirin-Arm zugeteilt und 256 in den Vergleichsarm. In der Studie SWORD-2 waren es 261 im Dolutegravir/Rilpivirin-Arm und 255 im Vergleichsarm.

Das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) wurde in den beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden Studien nicht erfasst. Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde bis Woche 52 fortgesetzt. Danach hatten die Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit, in der Extensionsphase auf die Therapie mit Dolutegravir/Rilpivirin umzustellen.

In den Studien wurden überwiegend Patienten eingeschlossen, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) der bestehenden Vortherapie vorlag.

Somit entspricht für diese Patientinnen und Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studien SWORD-1 und SWORD-2 der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der Studien SWORD-1 und SWORD-2 können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Metaanalyse der Studien SWORD-1 und SWORD-2 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z.B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z.B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant.

Gemäß der CDC-Definition² des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.³

Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SWORD-1 und SWORD-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Virologisches Ansprechen/virologisches Versagen

Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen/virologisches Versagen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat. Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigte sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

CD4-Zellzahlen

Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für die CD4-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, virologischen Versagen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)

² CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (no. RR-17).

³ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infektion EMA 2008.

Das Auftreten HIV-assoziiertes Erkrankungen wird in der Nutzenbewertung als Hinweis auf eine Krankheitsverschlechterung angesehen. Der Endpunkt wird daher als patientenrelevant eingestuft. Für den Endpunkt HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B-Ereignisse) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

HIV-Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index (HIV-SI)

Der HIV-SI bildet die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items ab und besteht aus dem Symptom Count Score (Abfrage von 20 HIV-assoziierten Symptomen) und dem Symptom Bother Score (Beurteilung der Beeinträchtigung der Patienten durch die Krankheitssymptomatik). Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen. Der Symptom Bother Score erfasst die Beeinträchtigung durch Abfragung der jeweiligen Symptome auf einer Skala von 0 („Symptom ist nicht vorhanden“) bis 4 („Symptom beeinträchtigt mich sehr“) Punkten.

Es zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir/Rilpivirin (MD [95%-KI]: -1,30 [-2,34; -0,26]; $p=0,014$). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges' g ([95%-KI]: -0,17 [-0,30; -0,03]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann nicht abgeleitet werden.

Lebensqualität

In den Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Damit ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin.

Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term) zeigten sich für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.

Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung auf weitere als relevant erachtete Ereignisse anhand folgender Kriterien: Inzidenz $\geq 3\%$ in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen, erfüllten keine weiteren Ereignisse alle genannten Kriterien.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.

In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.

Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.

In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin feststellen.

Insgesamt ist jedoch 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.

Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit 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 Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut (RKI)⁴ geht der pharmazeutische Unternehmer von 60.500 (95 %-KI: 58.400; 62.600) Patientinnen und Patienten mit stabiler antiretroviraler Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer trifft die Annahme, dass all diese Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind. Unter der Annahme, dass ca. 86,6 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 53.000 Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Rilpivirin in Betracht.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation werden allerdings Spezifizierungen der Fachinformation (kein virologisches Versagen in der Vergangenheit, keine vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI) nicht berücksichtigt. Demzufolge stellt die angegebene Patientenzahl eine Überschätzung dar.

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 Juluca® (Wirkstoffkombination: Dolutegravir/Rilpivirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/juluca-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir/Rilpivirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1- Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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 wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc + Emtricitabin/Tenofovirafenamid).

⁴ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 23. November 2017/ Nr. 47/2017.

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie⁵ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2018).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/ Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/ Rilpivirin	50mg/ 25 mg	50mg/ 25 mg	1 x 50mg/ 25 mg	365	365 x 50 mg/ 25 mg

⁵ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2017)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid					
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/Rilpivirin	90 FTA à 50 mg/ 25 mg	3.386,01 €	1,77 €	190,10 €	3.194,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	90 FTA à 200 mg/ 25 mg	1.928,97 €	1,77 €	0,00 €	1.927,20 €
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	35 FTA à 200 mg/ 245 mg	58,99 €	1,77 €	2,28 €	54,94 €
Maraviroc	60 FTA à 300 mg	1.073,00 €	1,77 €	58,80 €	1.012,43 €
Nevirapin	120 TAB à 200 mg	269,01 €	1,77 €	14,48 €	252,76 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 30. Juni 2017, eingegangen am 30. Juni 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. August 2017 statt.

Am 22. Mai 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. Mai 2018 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 zur Wirkstoffkombination Dolutegravir/Rilpivirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Oktober 2018 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 27. November 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	16. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30.10.2018; 14.11.2018; 21.11.2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 6. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 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 22. November 2018 (BAnz AT 14.12.2018 B3), wie folgt zu ändern:

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

Dolutegravir/Rilpivirin

Beschluss vom: 6. Dezember 2018
In Kraft getreten am: 6. Dezember 2018
BANz AT 02.01.2019 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.05.2018):

Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Studien SWORD-1 und SWORD-2:⁶ Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

⁶ Die Studien SWORD-1 und SWORD-2 schlossen vorrangig Patienten ein, bei denen keine Umstellungsindikation aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen vorlag.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/ Ralpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner		Dolutegravir/Ralpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität					
SWORD-1	252	0 (0)	256	1 (< 1)	0,34 [0,01; 8,27]; 0,515 ^b
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	0 (0)	2,93 [0,12; 71,62]; 0,515 ^b
Gesamt					1,00 [0,14; 7,12]; 0,997 ^c
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
SWORD-1	252	2 (< 1) ^d	256	0 (0)	5,08 [0,25; 105,3] ^e ; 0,160 ^b
SWORD-2	261	0 (0)	255	0 (0)	entfällt; > 0,999 ^b
Gesamt					entfällt
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^f					
SWORD-1	252	240 (95)	256	245 (96)	1,00 [0,97; 1,03]; 0,982 ^g
SWORD-2	261	246 (94)	255	240 (94)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,771 ^g
Gesamt					1,00 [0,98; 1,03]; 0,970
Virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^f					
SWORD-1	252	2 (< 1)	256	2 (< 1)	1,02 [0,14; 7,16] ^e ; > 0,999 ^b
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	4 (2)	0,24 [0,03; 2,17] ^e ; 0,227 ^b
Gesamt					0,50 [0,13; 1,97]; 0,321 ^c
HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)					
SWORD-1	252	1 (< 1)	256	0 (0)	3,05 [0,12; 74,46] ^e
SWORD-2	261	4 (2)	255	0 (0)	8,79 [0,48; 162,5] ^e
Gesamt					5,95 [0,72; 49,48]; 0,099 ^c

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin			2 NRTIs + 3. Kombinationspartner			Dolutegravir/ Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienende MW ^h (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienende MW ^h (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
EQ-5D VAS ⁱ							
SWORD-1	252	88,1 (10,8)	3,6 (11,4)	255	87,6 (12,6)	3,2 (10,8)	0,79 ^j [-0,76; 2,33]; 0,318
SWORD-2	261	89,9 (10,2)	1,2 (10,4)	252	87,5 (11,3)	3,6 (11,6)	-0,92 ^l [-2,55; 0,72]; 0,270
Gesamt							-0,02 [-1,14; 1,11]; 0,977 ^k
HIV-SI (Symptom Botherscore) ^l							
SWORD-1	214	9,5 (9,6)	-1,4 (8,3)	201	11,8 (12,2)	-0,7 (9,0)	-1,57 ⁱ [-3,05; -0,09]; 0,038
SWORD-2	228	9,7 (10,4)	-1,5 (8,0)	231	10,4 (10,3)	-0,7 (9,3)	-1,04 ^l [-2,50; 0,43]; 0,164
Gesamt							-1,30 [-2,34; -0,26]; 0,014 ^k Hedges' g: -0,17 [-0,30; -0,03]
CD4 ⁺ -Zellzahl (Zellen/μl)							
SWORD-1	239	644,3 (269,9)	32,3 ^m (149,5)	245	662,6 (260,0)	41,8 ^m (185,5)	-9,5 ^d [-39,5; 20,5]; k. A.
SWORD-2	245	656,3 (276,3)	28,0 ^m (169,4)	241	657,6 (257,2)	18,4 ^m (159,3)	9,6 ^d [-19,6; 38,8]; k. A.
Gesamt							0,29 [-20,6; 21,2]; 0,978 ^k
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/ Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SWORD-1	nicht erhoben						
SWORD-2	nicht erhoben						

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/ Ralpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner		Dolutegravir/Ralpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs					
SWORD-1	252	200 (79)	256	190 (74)	
SWORD-2	261	195 (75)	255	174 (68)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
SWORD-1	252	9 (4)	256	12 (5)	0,76 [0,33; 1,78] ^e ; 0,545 ^{b, g}
SWORD-2	261	18 (7)	255	9 (4)	1,95 [0,89; 4,26] ^e ; 0,094 ^{b, g}
Gesamt					1,28 [0,73; 2,24]; 0,389 ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS Grad 3–4)					
SWORD-1	252	15 (6)	256	15 (6)	0,98 [0,49; 1,95]; 0,955 ^g
SWORD-2	261	17 (7)	255	5 (2)	3,28 [1,23; 8,76]; 0,018 ^g
Gesamt					1,46 [0,83; 2,57]; 0,188
Abbruch wegen UEs					
SWORD-1	252	9 (4)	256	2 (< 1)	4,49 [0,98; 20,49]; 0,053 ^g
SWORD-2	261	12 (5)	255	1 (< 1)	11,69 [1,53; 89,25]; 0,018 ^g
Gesamt					6,33 [1,87; 21,38]; 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^d					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
SWORD-1	252	71 (28)	256	56 (22)	1,28 [0,95; 1,74]; 0,104 ^g
SWORD-2	261	58 (22)	255	26 (10)	2,16 [1,41; 3,32]; < 0,001 ^g
Gesamt					1,52 [1,19; 1,95]; 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
SWORD-1	252	37 (15)	256	28 (11)	1,36 [0,86; 2,14]; 0,193 ^g
SWORD-2	261	40 (15)	255	14 (5)	2,78 [1,55; 4,98]; < 0,001 ^g
Gesamt					1,78 [1,25; 2,55]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
SWORD-1	252	30 (12)	256	22 (9)	1,39 [0,83; 2,34]; 0,215 ^g
SWORD-2	261	38 (15)	255	23 (9)	1,59 [0,98; 2,60]; 0,061 ^g
Gesamt					1,49 [1,05; 2,13]; 0,027
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
SWORD-1	252	34 (13)	256	18 (7)	1,92 [1,11; 3,30]; 0,019 ^g
SWORD-2	261	27 (10)	255	14 (5)	1,83 [0,98; 3,41]; 0,057 ^g
Gesamt					1,88 [1,25; 2,83]; 0,003
a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) c: Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. d: Berechnung des IQWiG					

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/ Ralpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinations- partner		Dolutegravir/Ralpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p>e: Berechnung des IQWiG, asymptotisch</p> <p>f: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus</p> <p>g: Effekt: Adjustiert bezüglich Alter (< 50 Jahre, ≥ 50 Jahre) und 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn (INI, PI, NNRTI)</p> <p>h: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung</p> <p>i: Negative Werte bedeuten eine Verschlechterung</p> <p>j: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Geschlecht, Ethnie, Alter, 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn und Score zu Studienbeginn</p> <p>k: Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (Metaanalyse mit festem Effekt, Gewichtung entsprechend inverser Varianz)</p> <p>l: Negative Werte bedeuten eine Verbesserung</p> <p>m: Auswertung ohne Ersetzung fehlender Werte</p> <p>n: Auswahl durch das IQWiG, Darstellung spezifischer UEs unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes</p> <p>verwendete Abkürzungen:</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ANCOVA: Kovarianzanalyse; CD4⁺: Cluster of Differentiation-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV-Symptom-Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; INI: Integrase-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

ca. 53.000

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 Juluca® (Wirkstoffkombination: Dolutegravir/Ralpivirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/juluca-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir/Rilpivirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1- Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Rilpivirin	12.954,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ⁷	2.110,57 € - 20.133,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Dezember 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁷ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin/Tenofovirafenamid) angegeben.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 2. Januar 2019

BAnz AT 02.01.2019 B1

Seite 1 von 5

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)
Dolutegravir/Rilpivirin**

Vom 6. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 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 22. November 2018 (BAnz AT 14.12.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Mai 2018):

Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Studien SWORD-1 und SWORD-2:¹ Dolutedgravi/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutedgravi/Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinationspartner			Dolutedgravi/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
Mortalität							
Gesamtmortalität							
SWORD-1	252	0 (0)	256	1 (< 1)		0,34 [0,01; 8,27]; 0,515 ^b	
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	0 (0)		2,93 [0,12; 71,62]; 0,515 ^b	
Gesamt						1,00 [0,14; 7,12]; 0,997 ^c	
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)							
SWORD-1	252	2 (< 1) ^d	256	0 (0)		5,08 [0,25; 105,3] ^e ; 0,160 ^b	
SWORD-2	261	0 (0)	255	0 (0)		entfällt; > 0,999 ^b	
Gesamt						entfällt	
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)^f							
SWORD-1	252	240 (95)	256	245 (96)		1,00 [0,97; 1,03]; 0,982 ^g	
SWORD-2	261	246 (94)	255	240 (94)		0,99 [0,95; 1,04]; 0,771 ^g	
Gesamt						1,00 [0,98; 1,03]; 0,970	
Virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml)^f							
SWORD-1	252	2 (< 1)	256	2 (< 1)		1,02 [0,14; 7,16] ^e ; > 0,999 ^b	
SWORD-2	261	1 (< 1)	255	4 (2)		0,24 [0,03; 2,17] ^e ; 0,227 ^b	
Gesamt						0,50 [0,13; 1,97]; 0,321 ^c	
HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)							
SWORD-1	252	1 (< 1)	256	0 (0)		3,05 [0,12; 74,46] ^e	
SWORD-2	261	4 (2)	255	0 (0)		8,79 [0,48; 162,5] ^e	
Gesamt						5,95 [0,72; 49,48]; 0,099 ^c	
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutedgravi/Rilpivirin			2 NRTIs + 3. Kombinationspartner			Dolutedgravi/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^h (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^h (SD)	
Morbidität							
EQ-5D VASⁱ							
SWORD-1	252	88,1 (10,8)	3,6 (11,4)	255	87,6 (12,6)	3,2 (10,8)	0,79 ^j [-0,76; 2,33]; 0,318

¹ Die Studien SWORD-1 und SWORD-2 schlossen vorrangig Patienten ein, bei denen keine Umstellungsindikation aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen vorlag.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin			2 NRTIs + 3. Kombinationspartner			Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^h (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^h (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
SWORD-2	261	89,9 (10,2)	1,2 (10,4)	252	87,5 (11,3)	3,6 (11,6)	-0,92 ^j [-2,55; 0,72]; 0,270
Gesamt							-0,02 [-1,14; 1,11]; 0,977 ^k
HIV-SI (Symptom Bother Score) ^l							
SWORD-1	214	9,5 (9,6)	-1,4 (8,3)	201	11,8 (12,2)	-0,7 (9,0)	-1,57 ^l [-3,05; -0,09]; 0,038
SWORD-2	228	9,7 (10,4)	-1,5 (8,0)	231	10,4 (10,3)	-0,7 (9,3)	-1,04 ^j [-2,50; 0,43]; 0,164
Gesamt							-1,30 [-2,34; -0,26]; 0,014 ^k Hedges' g: -0,17 [-0,30; -0,03]
CD4 ⁺ -Zellzahl (Zellen/ μ l)							
SWORD-1	239	644,3 (269,9)	32,3 ^m (149,5)	245	662,6 (260,0)	41,8 ^m (185,5)	-9,5 ^d [-39,5; 20,5]; k. A.
SWORD-2	245	656,3 (276,3)	28,0 ^m (169,4)	241	657,6 (257,2)	18,4 ^m (159,3)	9,6 ^d [-19,6; 38,8]; k. A.
Gesamt							0,29 [-20,6; 21,2]; 0,978 ^k
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SWORD-1	nicht erhoben						
SWORD-2	nicht erhoben						
Nebenwirkungen							
UEs							
SWORD-1	252	200 (79)	256	190 (74)			
SWORD-2	261	195 (75)	255	174 (68)			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)							
SWORD-1	252	9 (4)	256	12 (5)	0,76 [0,33; 1,78] ^e ; 0,545 ^{b, g}		
SWORD-2	261	18 (7)	255	9 (4)	1,95 [0,89; 4,26] ^e ; 0,094 ^{b, g}		
Gesamt					1,28 [0,73; 2,24]; 0,389 ^c		
Schwere unerwünschte Ereignisse (DAIDS Grad 3–4)							
SWORD-1	252	15 (6)	256	15 (6)	0,98 [0,49; 1,95]; 0,955 ^g		
SWORD-2	261	17 (7)	255	5 (2)	3,28 [1,23; 8,76]; 0,018 ^g		
Gesamt					1,46 [0,83; 2,57]; 0,188		



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dolutegravir/Rilpivirin		2 NRTIs + 3. Kombinationspartner		Dolutegravir/Rilpivirin vs. 2 NRTIs + 3. Kombinationspartner
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch wegen UEs					
SWORD-1	252	9 (4)	256	2 (< 1)	4,49 [0,98; 20,49]; 0,053 ^g
SWORD-2	261	12 (5)	255	1 (< 1)	11,69 [1,53; 89,25]; 0,018 ^g
Gesamt					6,33 [1,87; 21,38]; 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisseⁿ					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
SWORD-1	252	71 (28)	256	56 (22)	1,28 [0,95; 1,74]; 0,104 ^g
SWORD-2	261	58 (22)	255	26 (10)	2,16 [1,41; 3,32]; < 0,001 ^g
Gesamt					1,52 [1,19; 1,95]; 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
SWORD-1	252	37 (15)	256	28 (11)	1,36 [0,86; 2,14]; 0,193 ^g
SWORD-2	261	40 (15)	255	14 (5)	2,78 [1,55; 4,98]; < 0,001 ^g
Gesamt					1,78 [1,25; 2,55]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
SWORD-1	252	30 (12)	256	22 (9)	1,39 [0,83; 2,34]; 0,215 ^g
SWORD-2	261	38 (15)	255	23 (9)	1,59 [0,98; 2,60]; 0,061 ^g
Gesamt					1,49 [1,05; 2,13]; 0,027
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
SWORD-1	252	34 (13)	256	18 (7)	1,92 [1,11; 3,30]; 0,019 ^g
SWORD-2	261	27 (10)	255	14 (5)	1,83 [0,98; 3,41]; 0,057 ^g
Gesamt					1,88 [1,25; 2,83]; 0,003

a: 3. Kombinationspartner bestehend aus 1 NNRTI oder 1 PI oder 1 INI

b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

c: Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (Metaanalyse mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

d: Berechnung des IQWiG

e: Berechnung des IQWiG, asymptotisch

f: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus

g: Effekt: Adjustiert bezüglich Alter (< 50 Jahre, ≥ 50 Jahre) und 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn (INI, PI, NNRTI)

h: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung

i: Negative Werte bedeuten eine Verschlechterung

j: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Geschlecht, Ethnie, Alter, 3. Wirkstoffklasse zu Studienbeginn und Score zu Studienbeginn

k: Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (Metaanalyse mit festem Effekt, Gewichtung entsprechend inverser Varianz)

l: Negative Werte bedeuten eine Verbesserung

m: Auswertung ohne Ersetzung fehlender Werte

n: Auswahl durch das IQWiG, Darstellung spezifischer UEs unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes



verwendete Abkürzungen:

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ANCOVA: Kovarianzanalyse; CD4⁺: Cluster of Differentiation-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV-Symptom-Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; INI: Integrase-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

ca. 53 000

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 Juluca[®] (Wirkstoffkombination: Dolutegravir/Rilpivirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. November 2018);

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/juluca-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir/Rilpivirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1-Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene HIV-1 Patienten, die virologisch supprimiert und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Rilpivirin	12 954,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2 110,57 € – 20 133,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Dezember 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Dezember 2018

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 von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) angegeben.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Mai 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Dolutegravir/Rilpivirin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

1.2 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:

1.2.1 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"

1.2.2 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 Patienten-gruppen"

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

1.2.4 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](#) /
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Rilpivirin](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Rilpivirin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dolutegravir/Rilpivirin
- **Handelsname:** Juluca®
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** ViiV Healthcare GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.09.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.10.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-362)

- [Modul 1 \(484,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2462/2018-05-22_Modul1_Dolutegravir-Rilpivirin.pdf)
- [Modul 2 \(538,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2463/2018-05-22_Modul2_Dolutegravir-Rilpivirin.pdf)
- [Modul 3 \(1,8 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2464/2018-05-22_Modul3_203A_Dolutegravir-Rilpivirin.pdf)
- [Modul 4 \(3,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2465/2018-05-22_Modul4A_Dolutegravir-Rilpivirin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(4,2 MB, PDF\)](#)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®)

Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®) ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen, ist:

- eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen

Stand der Information: August 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.09.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(654,2 kB, PDF\)](#)

http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2466/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dolutegravir-Rilpivirin-D-362.pdf

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.10.2018
- Mündliche Anhörung: 22.10.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 15.10.2018 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/> 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_AnlIII_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 **08.10.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V 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-%20Dolutegravir%2FRilpivirin%20-%202018-06-15-D-362>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dolutegravir/Rilpivirin - 2018-06-15-D-362*). 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 22.10.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.10.2018 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 Dezember 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.10.2018 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
ViiV Healthcare	08.10.2018
Gilead Sciences GmbH	08.10.2018
MSD SHARP & DOHME GMBH	08.10.2018
Janssen-Cilag GmbH	08.10.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.10.2018
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	08.10.2018
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	08.10.2018

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
ViiV Healthcare						
Ingenhaag, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lüftenegger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Faßbender, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Banik, Hr. Dr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH						
Görner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dransfeld, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Steck, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gladbach, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH						
Meyer-Bunsen, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.						

Stoll, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: ViiV Healthcare

Datum	08.10.2018
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca)
Stellungnahme von	<i>ViiV Healthcare</i>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen DNA hemmt. Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden.</p> <p>Dolutegravir hat sich auf Grund des klinischen Profils als besonders geeigneter Kandidat für ein 2DR erwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none">• überlegene Wirksamkeit in 5 Phase III/IIIB Studien gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie• hohe Resistenzbarriere ohne das Auftreten von neuen INI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen unter DTG in Kombination mit 2 NRTI in 5 Phase II/III/IIIB Studien bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten (Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI))• wenig klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil. <p>Die hohe Resistenzbarriere von Dolutegravir wird auch explizit in den europäischen HIV Leitlinien erwähnt (<u>1</u>), dass im Falle eines Nichtvorliegens von Resistenztests, Medikamente mit einer hohen genetischen Barriere für Resistenzentwicklung (Proteaseinhibitoren (PI) oder DTG) als Initialtherapie verwendet werden sollen.</p> <p>Rilpivirin ist ein Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) mit einer In-vitro-Aktivität gegen Wild-Typ-Viren und einer Vielzahl von NNRTI-resistenten Viren. Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert. Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI von HIV-1. Es hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Polymerasen α, β und γ, agiert jedoch über eine nicht-kompetitive Hemmung der HIV-Reverse-Transkriptase.</p> <p>c) Die HIV-Therapie mit einem 2-Drug-Regimen</p> <p>Nach aktuellen Leitlinien sollte eine HIV Therapie möglichst schnell nach Diagnosestellung, unabhängig von der CD4-Zellzahl, begonnen werden, um HIV-assoziierte Morbiditäten zu vermeiden, bzw. zu verringern. Die Initialtherapie besteht hierbei, laut Leitlinien, in der Regel aus einer Kombination aus drei aktiven Substanzen, welche im Falle von PI oder dem INI Elvitegravir durch einen zusätzlichen pharmakologischen Booster in ihrer Wirksamkeit/Verfügbarkeit verstärkt werden. (2, 3).</p> <p>Die Hauptziele einer antiretroviralen Therapie sind seit Beginn der Verfügbarkeit hochaktiver antiretroviraler Kombinationstherapien qualitativ unverändert: An erster Stelle steht die dauerhafte Suppression der viralen Replikation und damit einhergehend die Rekonstitution der zellulären Immunität und Reduktion der chronischen Immunaktivierung, um dadurch die klinische Progression zu verzögern und krankheitsbedingte Symptome zu vermeiden (2). Auf Grund der Limitationen der verfügbaren antiretroviralen Substanzen in den späten 80er und frühen 90er Jahren vor allem in Bezug auf Wirksamkeit und Resistenzbarriere, wurde 1996 eine Kombination aus drei antiretroviralen Substanzen eingesetzt, die durch zwei unterschiedliche Angriffspunkte eine erfolgreiche Suppression der Virusreplikation ermöglicht. Mit dieser Kombination aus drei oder mehr Wirkstoffen konnte zu der Zeit erstmalig eine dauerhafte Virussuppression erreicht werden.</p> <p>Begleiterscheinungen dieser hoch aktiven ART waren eine hohe Anzahl</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>an Tabletten, die teilweise mehrfach täglich zu genauen Zeitpunkten eingenommen werden mussten, sowie Unverträglichkeiten, die zum einen durch körperliche Veränderungen stigmatisierend sein konnten (bspw. Lipodystrophien), sowie die Therapieadhärenz herabsetzten. Die Verminderung des Risikos von Toxizitäten und Komplikationen durch mögliche Medikamenteninteraktionen ist seither – neben der Optimierung der Wirksamkeit sowie des Resistenzprofils – ein entscheidender Aspekt für die Weiterentwicklung antiretroviraler Medikamente bzw. Behandlungsstrategien gewesen.</p> <p>Inzwischen sind in Deutschland 93% aller HIV-Patienten, die eine Behandlung erhalten, erfolgreich therapiert (d.h. mit einer nicht nachweisbaren Viruslast) (4). Somit treten neben der antiviralen Wirksamkeit von Therapieregimen die Aspekte der Langzeitverträglichkeit sowie der Lebensqualität immer stärker in den Vordergrund. Dies insbesondere da, nach Modellrechnungen, die Lebenserwartung von erfolgreich behandelten HIV-infizierten Patienten vergleichbar ist mit Menschen ohne HIV-Infektion und bestimmte Toxizitäten wie NRTI-bedingte mitochondriale Toxizität, Lipodystrophie, Nierenfunktionsstörungen und Beeinträchtigungen der Knochengesundheit z.T. erst nach 5-10 Jahren klinischer Alltagserfahrung mit bestimmten Medikamenten apparent werden (5). Letzteres wird vor allem relevant, wenn man den Zeitraum betrachtet, über den Patienten ihre Therapie einnehmen müssen, der sich über mehrere Jahrzehnte erstreckt.</p> <p>Daher gibt es in der HIV Community seit vielen Jahren, durch die Verfügbarkeit besser wirksamer Medikamente, das Bestreben die Medikamentenexposition gegenüber antiretroviralen Substanzen zu reduzieren, beispielsweise durch die Verwendung von Regimen mit nur zwei statt drei oder vier Substanzen.</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinzu kommt, betrachtet man die Altersverteilung HIV-infizierter Menschen in Deutschland (ca. 50% der HIV-Infizierten in Deutschland sind älter als 45 Jahre (4)), dass verstärkt bei älteren HIV-Patienten durch altersbedingte Komorbiditäten (die zum Teil wiederum mit der Grunderkrankung assoziiert sind) zusätzliche medikamentöse Therapien zu weiteren Komplikationen im Sinne von Polypharmazie führen können.</p> <p>Neben der Vermeidung von potentiellen Langzeittoxizitäten und potentiellen Risiken aufgrund von Polypharmazie (6) können durch einen solchen 2-Drug-Regime-Ansatz auch antiretrovirale Substanzen aufgespart werden, die zu späteren Zeitpunkten im Falle von Resistenzen oder Unverträglichkeiten wichtig für die Anschlussbehandlung von Patienten sein können.</p> <p>Darüber hinaus hat eine globale Erhebung bei Menschen die mit HIV leben ergeben, dass über 70% sich Sorgen über potentielle Langzeitwirkungen ihrer ART machen und das daraus resultierend das Prinzip einer Reduktion der Anzahl aktiver Wirkstoffe in einer HIV-Therapie als eine der wichtigsten wünschenswerten Weiterentwicklungen von antiretroviralen Behandlungsstrategien identifiziert wurde (7).</p> <p>Die neue Kombination DTG/RPV greift diesen medizinischen Bedarf für virologisch supprimierte HIV-Patienten auf. Dieser Therapieansatz mit nur zwei Wirkstoffen erreicht eine vergleichbare Suppression der viralen HIV-RNA ohne ein erhöhtes Risiko für virologisches Versagen oder Resistenzentwicklung, wie aktuell empfohlene Regime bestehend aus drei Wirkstoffen. Die hier bewertete Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin ermöglicht weiterhin eine erfolgreiche Virussuppression durch zwei unterschiedliche Angriffspunkte.</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neben den beiden Zulassungsstudien SWORD-1 und -2, die für die hier bewertete Wirkstoffkombination DTG/RPV relevant sind, wurden bereits weitere Daten aus Zulassungsstudien zu 2-Drug Regimens auf Basis von Dolutegravir veröffentlicht. Zusätzlich zu mehreren Pilotstudien (z.B. PADDLE; ACTG5353, LAMIDOL), die allgemein eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dolutegravir-basierten 2-Drug Regimens gezeigt haben (8-10), wurden kürzlich neue Daten zum Phase 3 Programm von Dolutegravir + Lamivudin veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um die GEMINI-1 und -2 Studien, in die über 1400 nicht-vorbehandelte HIV-Patienten mit einer maximalen Viruslast von 500.000 Kopien/ml eingeschlossen wurden (11). Die eingeschlossenen Patienten wurden in diesen verblindeten Studien randomisiert um entweder Dolutegravir (DTG) + Lamivudin (3TC) oder DTG und Truvada (TDF/FTC) zu erhalten. Der primäre Endpunkt der Studien zeigte in der gepoolten Analyse eine Nicht-Unterlegenheit von DTG + 3TC gegenüber dem Vergleichsregime mit einem Anteil an Patienten mit einer Viruslast <50 Kopien /ml von 91% vs. 93%. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen sehr gut mit einer Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse von jeweils 2%. Darüber hinaus konnte in diesen beiden Studien die hohe Resistenzbarriere von Dolutegravir erneut bestätigt werden, da es in keinem der beiden Arme über den Verlauf von 48 Wochen zu behandlungsbedingten Resistenzmutationen gekommen ist. Der Ansatz HIV mit nur 2 hochaktiven antiretroviralen Substanzen zu therapieren wird von ViiV Healthcare auch in einer Kombination mit Cabotegravir, ebenfalls einem INI, entwickelt. Hierbei handelt es sich um einen innovativen Ansatz unter der Verwendung von intramuskulären Depotinjektionen in Kombination mit Rilpivirin, die es den Patienten ermöglichen die Einnahmeintervalle ihrer ART auf einmal monatlich, oder alle 2 Monate zu verringern. Die entsprechenden Phase 3 Studien für die monatliche Injektion werden voraussichtlich Anfang</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des kommenden Jahres veröffentlicht.</p> <p>2) Praxisrelevanz der Unterteilung der Patienten in „mit bzw. ohne Umstellindikation“ im Switch-Setting (Modul 3)</p> <p>Die Praxisrelevanz der Unterteilung der Patienten in der vorliegenden Indikation nach der engen Auslegung der Umstellindikation wie vom G-BA vorgenommen (<u>12</u>), ist angesichts der grundsätzlichen Änderung der Therapiestrategie, die insbesondere durch die DTG/RPV-Therapie im Rahmen von 2DR beschrieben wird, zu diskutieren.</p> <p>Bei der Unterteilung innerhalb der Indikation für DTG/RPV in zwei Teilpopulationen (mit bzw. ohne Umstellindikation), die der G-BA im Rahmen der Festlegung der zVT vorgenommen hat, werden als Umstellindikation nur bestehende Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten genannt.</p> <p>Grundsätzliches Ziel einer Umstellung ist die Erhaltung der Virussuppression, Beseitigung oder Verbesserung von Nebenwirkungen, Verbesserung von Komorbiditäten und Verbesserung der Lebensqualität (<u>2</u>).</p> <p>In der deutsch-österreichischen Leitlinie werden mit Therapieversagen, Adhärenzprobleme, eingetretene oder geplante Schwangerschaft, Begleittherapie und potentiellen Arzneimittelinteraktionen mehrere Gründe für eine Änderung der Therapie genannt, die ebenfalls nicht in ihrer Gesamtheit bereits vorliegen müssen, sondern den zukünftigen Therapieverlauf antizipierend berücksichtigen. Auch die EACS-Leitlinie nennt zusätzlich vier Umstellindikationen, die sich in Übereinstimmung mit dem Hintergrund des Wirkstoff-sparenden Therapiekonzepts bei lebenslanger Therapie auf zukünftige Ereignisse beziehen (<u>1</u>). Insofern wird in EACS anerkannt, dass im Rahmen der modernen HIV-Therapie</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt. In den Studien wurden überwiegend Patienten eingeschlossen, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) der bestehenden Vortherapie vorlag.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht nur bereits eingetretene Konstellationen/Komplikationen eine Therapieumstellung im vorliegenden Indikationsgebiet (virologisch supprimierte Patienten) begründen, sondern auch zukünftige Ereignisse. Eine solche Umstellung der Therapie verfolgt dann zum einen das Ziel, diese zukünftigen Komplikationen zu vermeiden, zum anderen aber auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder spätere Komorbiditäten besser therapieren zu können.</p> <p>Gemäß der deutsch-österreichischen Leitlinie sind Umstellungen bei dokumentiert fehlenden Resistenzen und stabiler Virussuppression dann unproblematisch, wenn in Vergleichsstudien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt wurde. Für Dolutegravir/Rilpivirin wird das Vorliegen solcher adäquater Studienergebnisse explizit erwähnt (2).</p> <p>Auch die Leitlinie der European AIDS Clinical Society (1) sowie die US-amerikanischen Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services (im Folgenden kurz als DHHS-Leitlinien bezeichnet) unterscheiden zwischen Therapieumstellungen bei virologischem Versagen und Umstellungen bei bestehender Virussuppression (sogenanntem Switch) (13). Beide Leitlinien empfehlen Dolutegravir/Rilpivirin in der Switch-Situation bei virologisch supprimierten Patienten. Bei den DHHS-Leitlinien besteht hierbei die Einschränkung, falls der Einsatz von NRTI nicht erwünscht und eine Resistenz sowohl gegenüber NNRTI als auch INI nicht vorliegt oder vermutet wird.</p>	<p>Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin feststellen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch 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.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit 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 Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) Studien und weitere Evidenz</p> <p>a) Allgemein</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von der vorliegenden Festkombination Dolutegravir/Rilpivirin wurden 48-Wochen Daten zweier randomisierter, kontrollierter Studien (RCT) zur Bewertung eingeschlossen: SWORD-1 und SWORD-2. Die beiden RCT SWORD-1 und -2 beinhalten zu Woche 52 eine Umstellung aller Patienten auf dem Vergleichsarm zu DTG/RPV, sodass die Daten nach 100 Wochen Behandlungsdauer mit DTG/RPV keinen Vergleich zur zVT ermöglichen, jedoch wertvolle Informationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit liefern.</p> <p>b) DEXA</p> <p>Des Weiteren wurde die DEXA Substudie im Nutzendossier dargestellt. Die DEXA Substudie ist keine RCT im eigentlichen Sinne. In dieser Substudie werden bereits in die beiden Zulassungsstudien (SWORD-1 und SWORD-2) randomisierte Patienten eingeschlossen, die zusätzlich bestimmte Kriterien erfüllen (insbesondere das Vorhandensein von Tenofoviridisoproxilfumarat als ART-Komponente). Da sie auch im Zulassungsantrag als eigenständige Studie gelistet ist, wird sie hier extra aufgeführt, obwohl es für die Fragestellung keine eigenständige RCT ist.</p> <p>Die DEXA Substudie ist insofern relevant, als das die Behandlung mit der Kombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat weiterhin eine große Rolle in der Versorgungsrealität spielt und der Endpunkt Knochenmineraldichte prädiktive Wertigkeit für Knochenfrakturen besitzt und entsprechend Anhaltspunkte Langzeittoxizitäten beschreibt. Des Weiteren konnte die Kombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.</p> <p>Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse.</p> <p>Die randomisierte Studienbehandlung wurde bis Woche 52 fortgesetzt. Danach hatten die Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit, in der Extensionsphase auf die Therapie mit Dolutegravir/Rilpivirin umzustellen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keinen Zusatznutzen gegenüber Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat zeigen.</p> <p>Kürzlich veröffentlichte 2-Jahresergebnisse zu den oben genannten Zulassungsstudien SWORD-1 und -2 haben auch zu Woche 100 eine dauerhafte Wirksamkeit von DTG/RPV in vorbehandelten Patienten, mit einem Anteil an Studienteilnehmern mit einer Viruslast von <50 Kopien/ml von 89%, gezeigt. Diese Ansprechrate entspricht dem was man üblicherweise aus Switch-Studien über einen solchen Zeitraum kennt. Darüber hinaus wurde das Verträglichkeitsprofil von Juluca bestätigt. Im zweiten Jahr kam es bei nur 1% der teilnehmenden Patienten unter DTG/RPV zu substanzvermittelten unerwünschten Ereignissen. Patienten, die zu Studienbeginn auf den Vergleichsarm (Fortführung der bestehenden ART) randomisiert wurden, konnten den primären Endpunkt der Studie zu Woche 48 reproduzieren mit einem Anteil von 93% an Patienten mit einer Viruslast von < 50 Kopien/ml. Diese Daten belegen die anhaltende hohe antivirale Wirksamkeit, sowie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des 2-Drug Regimens aus DTG und RPV.</p> <p>c) Daten aus dem klinischen Alltag (NIS)</p> <p>Des Weiteren werden Daten aus dem klinischen Alltag zur Anwendung von DTG/RPV im Rahmen der nicht-interventionellen Studie (NIS) JUNGLE derzeit erhoben. Diese werden, ähnlich wie bei den beiden NIS für Tivicay und Triumeq (DOL-ART und TRIUMPH), einen Einblick in die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses 2-Drug Regimens außerhalb streng kontrollierter klinischer Zulassungsstudien ermöglichen.</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>d) Verzerrungspotential</p> <p>Die Studien SWORD-1 und SWORD-2 besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglichen den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Dolutegravir + Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (CAR). Auf Endpunktebene ergibt sich jedoch ein Verzerrungspotential aufgrund des offenen Studiendesigns in Verbindung mit der Randomisierung von stabil laufenden Patienten auf die Kombination Dolutegravir + Rilpivirin. In der Folge ergab sich somit für 87 % der auf DTG/RPV randomisierten Patienten eine komplett neue ART, d.h. 87 % der Patienten hatten bisher noch keinen der beiden Wirkstoffe DTG und RPV jemals erhalten und für 100 % der Patienten auf DTG/RPV war die Wirkstoff-Kombination aus DTG/RPV neu.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>e) Sicherheit/Verträglichkeit</p> <p>Bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich signifikante Effekte zuungunsten von Dolutegravir + Rilpivirin. Hier kommt ViiV Healthcare in seiner Bewertung zu einem anderen Ergebnis als das IQWiG unter Betrachtung der Studienaspekte und der Rolle für die Versorgung. Aus Sicht von ViiV Healthcare sind diese Effekte durch das Design der beiden Zulassungsstudien (SWORD-1 und SWORD-2) bedingt.</p> <p>Grundsätzlich ist das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombination Dolutegravir + Rilpivirin von den Einzelsubstanzen her als bekannt und Nebenwirkungen werden auch nicht als häufiger auftretend bewertet, als bei den Einzelsubstanzen (14). Das CHMP kommt zu dem Schluss, dass es keinen Hinweis darauf gibt, dass die Kombination</p>	<p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin.</p> <p>Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term) zeigten sich für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) jeweils</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DTG + RPV zu einem additiven oder supraadditiven Risiko zu den Einzelsubstanzen beiträgt (14).</p> <p>Identifizierte Sicherheitsbedenken und routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung finden sich im EU-Risk-Management-Plan für Juluca. Analog zu der Einschätzung des CHMP zur Sicherheit ergeben sich hier keine weiteren Maßnahmen im Vergleich zu den Einzelsubstanzen (15, 16).</p> <p>Zusammen mit der potentiellen Verzerrung bei unerwünschten Ereignissen aufgrund des offenen Studiendesign führt dies beim CHMP zu der summarischen Bewertung, dass keine zusätzlichen Risiken oder Sicherheitsprobleme identifiziert wurden (14).</p> <p>Weiterhin ist auch auf das umfangreiche Studienprogramm von Dolutegravir zu verweisen, in dem die Wirksamkeit und Verträglichkeit von DTG in Kombination mit einer Nukleosid-/ Nukleotidkombination in verschiedensten Patientenpopulationen hinsichtlich Schweregrad der Erkrankung getestet wurde. Die Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit in SWORD-1 und -2 spiegeln, wie auch im EPAR beschrieben, die Ergebnisse dieser Studien wider (14).</p> <p>4) Zusammenfassung</p> <p>Somit ergibt sich in der Teilpopulation <u>ohne Umstellungsindikation</u> zusammenfassend auf der Grundlage einer vollkommen vergleichbaren Wirksamkeit, einem vergleichbaren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil und den positiven Effekten in den patientenrelevanten Endpunkten HIV-SI (Symptom Bother Score) und HIVTSQ (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire) ein Zusatznutzen für das zu bewertende Kombinationsarzneimittel Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Fortführung der</p>	<p>statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.</p> <p>Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung auf weitere als relevant erachtete Ereignisse anhand folgender Kriterien: Inzidenz \geq 3% in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen, erfüllten keine weiteren Ereignisse alle genannten Kriterien.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bestehenden ART“.	<p>Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin feststellen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch 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</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapie-erfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patienten-gruppe 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 Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)												
S. 6-8 S. 28/29 und S. 33/34	<p>Anmerkung: Bewertung von Effekten zu bestimmten Kategorien von unerwünschten Ereignissen (Patienten ohne Umstellungsindikation)</p> <p>Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung zum Kombinations-Arzneimittel Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV) (17) bezüglich der Nebenwirkungen u.a. folgendes Ausmaß des Zusatznutzens von DTG/RPV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle antiretrovirale Therapie lt. Festlegung des G-BA (12)) eingestuft (Tabelle 1):</p> <p>Tabelle 1: Nutzenbewertung des IQWiG zu „Nebenwirkungen“</p> <table border="1" data-bbox="280 1023 1205 1364"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Wahrscheinlichkeit</th> <th>Ausmaß</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abbruch wegen UEs</td> <td>Hinweis</td> <td>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td> <td>Hinweis</td> <td>höherer Schaden, Ausmaß: gering</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des Nervensystems</td> <td>Hinweis</td> <td>höherer Schaden, Ausmaß: gering</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Wahrscheinlichkeit	Ausmaß	Abbruch wegen UEs	Hinweis	höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hinweis	höherer Schaden, Ausmaß: gering	Erkrankungen des Nervensystems	Hinweis	höherer Schaden, Ausmaß: gering	<p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin.</p> <p>Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term) zeigten sich für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.</p> <p>Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung auf weitere als relevant erachtete Ereignisse anhand</p>
Endpunkt	Wahrscheinlichkeit	Ausmaß												
Abbruch wegen UEs	Hinweis	höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich												
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hinweis	höherer Schaden, Ausmaß: gering												
Erkrankungen des Nervensystems	Hinweis	höherer Schaden, Ausmaß: gering												

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	<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>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></p> <p><i>(Subgruppe der Patienten mit CD4⁺-Zellzahl zu Baseline \geq 500 Zellen/μl)</i></p>	Hinweis	höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich	<p>folgender Kriterien: Inzidenz \geq 3% in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen, erfüllten keine weiteren Ereignisse alle genannten Kriterien.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
<p><i>Psychiatrische Erkrankungen</i></p>	Hinweis	höherer Schaden, Ausmaß: gering		
<p>Zu dieser Bewertung gelangt das IQWiG trotz der Einschätzung eines hohen Verzerrungspotentials für diese Endpunkte aus der verfügbaren Evidenz aus zwei unabhängigen RCT, die unverblindet durchgeführt wurden. Bezüglich der Einschätzung des Verzerrungspotentials für diese Endpunkte stimmt das IQWiG mit der Einschätzung von ViiV Healthcare überein. Das IQWiG stuft diese fünf Endpunkte in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen“ ein (17). ViiV Healthcare hat eine explizite Einordnung in diese Kategorien nicht vorgenommen, diese jedoch in der zusammenfassenden Begründung des Zusatznutzens implizit ebenso angewandt. Auch dahingehend ist also die methodische Ausgangsbasis der Bewertung der Effekte für die genannten Endpunkte zwischen IQWiG und ViiV Healthcare vollkommen vergleichbar.</p>				

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>ViiV Healthcare stimmt nicht mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass hier jeweils Hinweise für einen geringeren Nutzen von DTG/RPV im Vergleich zur zVT vorliegen.</p> <p>Es handelt sich bei den vier genannten Nebenwirkungskategorien (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, des Nervensystems, der Haut und des Unterhautgewebes sowie psychiatrischen Erkrankungen) um lediglich vier von zehn im Nutzendossier dargestellten Nebenwirkungskategorien von besonderem Interesse. Diese zehn Nebenwirkungskategorien, die ViiV Healthcare zu einer umfassenden Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von DTG/RPV ausgewählt hatte, sind die, die sich auf Basis der Dossier-Anforderungen hinsichtlich der bekannten bzw. besonders relevanten Nebenwirkungskategorien von dem zu bewertendem Arzneimittel (DTG/RPV) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ergeben hatten. Zusätzlich zu den vom IQWiG bewerteten Kategorien wurden also die sechs folgenden ebenfalls im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzerkrankungen • Leber- und Gallenerkrankungen • Hypersensitivität • Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen • Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen • Erkrankungen der Nieren und Harnwege 	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>Bezüglich dieser sechs weiteren dargestellten Nebenwirkungskategorien liegt lt. Auffassung von ViiV Healthcare kein belegter Zusatznutzen vor, da diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen DTG/RPV und der zVT bestehen. Das IQWiG bewertet nur die vier in o.g. Tabelle aufgeführten Kategorien von unerwünschten Ereignissen, da es von vornherein nur die Kategorien betrachtet, bei denen ein Unterschied zwischen DTG/RPV und zVT erkennbar wird. Insofern vermittelt die Auswahl des IQWiG ein einseitiges Bild (lediglich vier von zehn Nebenwirkungskategorien von besonderem Interesse werden herangezogen, wobei deren Auswahl auf dem - post hoc vorliegenden - Kriterium der Unterschiedlichkeit beruht und damit eine ergebnisgesteuerte Selektion darstellt) und ist dahingehend nicht repräsentativ hinsichtlich des gesamten Nebenwirkungsprofils von DTG/RPV im Vergleich zur zVT.</p> <p>Im Wesentlichen basiert die Einschätzung von ViiV Healthcare auf zwei Argumenten, die hier nochmals verdeutlicht werden sollen. Dazu wird zunächst nochmals auf die besondere Bedeutung des Verzerrungspotentials der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegender Evidenz eingegangen (a). Anschließend wird ausgeführt, dass darüber hinaus die Schweregrade der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse für das Bewertungsergebnis eine besondere Bedeutung besitzen (b). Außerdem wird abschließend auf die ebenfalls bewertungsrelevante Interpretation einer beobachteten deutlich erhöhten Heterogenität zwischen den bewertungsrelevanten RCT und einen Subgruppeneffekt</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>eingegangen (c).</p> <p>a) Weshalb ist das Verzerrungspotential der beiden Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung im vorliegenden Kontext von besonderer Relevanz?</p> <p>Aufgrund des in den beiden Studien (SWORD-1 und SWORD-2) bestehenden Verzerrungspotenzials, ergibt sich die Notwendigkeit, insbesondere die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit kritisch zu betrachten.</p> <p>In den beiden offenen RCT besteht ein potentieller Bias zur kritischeren Beurteilung insbesondere von Sicherheit und Verträglichkeit. Die Patienten in der Vergleichsgruppe (die mit ihrer individuellen Vortherapie – und damit mit der zVT – weiterbehandelt werden) setzten ihre seit mindestens 6 Monaten bestehende, effektive (Viruslast < 50 Kopien/ml) und stabil ohne Unverträglichkeiten verlaufende ART fort. Insgesamt befanden sich die Studienpatienten im Median bereits seit reichlich 50 Monaten auf ART, wobei in diesem Intervall keine Resistenzen aufgetreten sein durften. Der randomisierte Vergleich erfolgt in beiden Studien jedoch gegenüber einer für 87 % der auf DTG/RPV randomisierten Patienten komplett neuen antiretroviralen Therapie (ART). 87 % der Patienten im DTG/RPV-Arm hatten bisher noch keinen dieser beiden Wirkstoffe jemals erhalten und für 100 % der Patienten auf DTG/RPV war die Wirkstoff-Kombination aus DTG/RPV vollständig neu. Diese Zuteilung erfolgte offen, so dass Prüfarzte und Patienten diese</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>kannten. Es ist daher naheliegend, dass primär im Sinne der Patientensicherheit und Aufrechterhaltung einer effektiven ART das Potential besteht, die neue Therapie mit DTG/RPV, trotz der Bekanntheit ihrer Einzelkomponenten, im Studienkontext besonders kritisch zu bewerten, um im Zweifelsfall möglichst schnell die Studie für einen Patienten abzubrechen, um den Patienten auf eine andere Therapie umstellen zu können. Auch hinsichtlich der Meldung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen, für die die subjektive Einschätzung, ob diese als bereits melderrelevant anzusehen sind oder nicht, entscheidend sein kann, ist das Verzerrungspotenzial im hier vorliegenden offenen Studiendesign kritisch zu bewerten.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurden im Modul 4 des Nutzendossiers die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten“ sowie alle dargestellten zehn „unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48“ (also auch die vier vom IQWiG bewerteten o.g. Kategorien) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Diese Einstufung wird auch vom IQWiG so getroffen. Unterschiede ergeben sich jedoch hinsichtlich der Konsequenzen für die Bewertung, die aus dieser Einschätzung gezogen werden. Das IQWiG stuft die Wahrscheinlichkeit einer Zusatznutzenaussage von dem wegen des Vorliegens einer Meta-Analyse aus zwei RCT möglichen „Beleg“ auf einen „Hinweis“ herab (17). ViiV Healthcare ist hingegen der Auffassung, dass dieses Verzerrungspotential in den bewertungsrelevanten Studien so wesentlich ist, dass es die Ableitung eines Schadenspotentials nicht gestattet. Dafür</p>	<p>metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin feststellen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch 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.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patienten-gruppe zutreffen, deren</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>ist auch der Schweregrad der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse und eine wesentliche zusätzliche Information, die die Interpretation von ViiV Healthcare stützt. Darauf wird im Folgenden unter b) eingegangen.</p> <p>b) Schweregrad der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, des Nervensystems, der Haut und des Unterhautgewebes sowie psychiatrischen Erkrankungen</p> <p>Im Modul 4 des Nutzendossiers wird bei der Diskussion des Zusatznutzens bereits teilweise darauf eingegangen. Hier soll in der nachfolgenden Tabelle 2 noch einmal übersichtlich dargestellt werden, wie sich die insgesamt berichteten unerwünschten Ereignisse auf die Schweregrade 1 oder 2 aufteilen. Die Ereignishäufigkeiten für den Schweregrad 1 werden separat aufgeführt.</p>	<p>Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin.</p> <p>Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term) zeigten sich</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	<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>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Tabelle 2: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis</p> <table border="1" data-bbox="277 954 1227 1394"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kategorie</th> <th colspan="2">DTG/RPV (n = 513)</th> <th colspan="2">fortgesetzte ART (n = 511)</th> </tr> <tr> <th>Grad 1/2</th> <th>Grad 1</th> <th>Grad 1/2</th> <th>Grad 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erkrankung en des Gastrointest- inaltrakts</td> <td>124/129 = 96,1 %</td> <td>91/129 = 70,5 %</td> <td>82/82 = 100 %</td> <td>61/82 = 74,4 %</td> </tr> <tr> <td>Erkrankung en des Nervensyste- ms</td> <td>76/77 = 98,7 %</td> <td>63/77 = 81,8 %</td> <td>39/42 = 92,9 %</td> <td>27/41 = 68,7 %</td> </tr> <tr> <td>Erkrankung</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Kategorie	DTG/RPV (n = 513)		fortgesetzte ART (n = 511)		Grad 1/2	Grad 1	Grad 1/2	Grad 1	Erkrankung en des Gastrointest- inaltrakts	124/129 = 96,1 %	91/129 = 70,5 %	82/82 = 100 %	61/82 = 74,4 %	Erkrankung en des Nervensyste- ms	76/77 = 98,7 %	63/77 = 81,8 %	39/42 = 92,9 %	27/41 = 68,7 %	Erkrankung					<p>für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.</p> <p>Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung auf weitere als relevant erachtete Ereignisse anhand folgender Kriterien: Inzidenz $\geq 3\%$ in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen, erfüllten keine weiteren Ereignisse alle genannten Kriterien.</p>
Kategorie	DTG/RPV (n = 513)		fortgesetzte ART (n = 511)																							
	Grad 1/2	Grad 1	Grad 1/2	Grad 1																						
Erkrankung en des Gastrointest- inaltrakts	124/129 = 96,1 %	91/129 = 70,5 %	82/82 = 100 %	61/82 = 74,4 %																						
Erkrankung en des Nervensyste- ms	76/77 = 98,7 %	63/77 = 81,8 %	39/42 = 92,9 %	27/41 = 68,7 %																						
Erkrankung																										

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<i>en der Haut und des Unterhautge- webes</i>	68/68 = 100 %	58/68 = 85,3 %	44/45 = 97,8 %	39/45 = 86,7 %
	<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	56/61 = 91,8 %	40/61 = 65,6 %	30/32 = 93,7 %	22/32 = 68,7 %
<p>Es zeigt sich aus diesen Angaben, dass in allen vier Kategorien unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen (DTG/RPV und fortgesetzte bisherige ART = zVT) durchgehend zu (meist deutlich) über 90 % Ereignisse vom Schweregrad 1 oder 2 waren (gepoolt über beide Studien). Das bedeutet im Umkehrschluss, dass weniger als 10 % dieser Ereignisse vom Grad 3 oder 4 waren – und darüber hinaus wird ersichtlich, dass sich die Häufigkeiten der Ereignisse vom Schweregrad 3 oder 4 in jeder der vier Kategorien nur sehr gering zwischen den Therapiearmen unterscheiden. Summarisch bestätigt sich dies auch bei der Betrachtung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4“, bezüglich dessen sich kein Unterschied zwischen DTG/RPV und der zVT zeigte.</p> <p>Es wird darüber hinaus deutlich, dass die beobachteten Unterschiede in den Häufigkeiten der berichteten unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen primär bezüglich des Grades 1 auftraten.</p>					

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>Damit sind diese sehr leichten unerwünschten Ereignisse primär die Ursache für die identifizierten (statistisch signifikanten) Unterschiede zwischen DTG/RPV und der Gruppe, die die zVT repräsentiert.</p> <p>Im Kontext der Ursachen und Hintergründe des Verzerrungspotentials scheint es plausibel, dass sich das Verzerrungspotential besonders auf weniger schwere Ereignisse auswirkt, da mit steigendem Schweregrad von einer kritischeren Beurteilung auszugehen ist (daher wurden u.a. auch die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse analog zum IQWiG als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet eingestuft).</p> <p>Darüber hinaus ist es für die Bewertung, ob sich hinter den Ergebnissen überhaupt ein klinisch relevanter geringerer Nutzen von DTG/RPV versus zVT verbirgt, natürlich von besonderer Bedeutung, dass der Hauptbeitrag zu den Unterschieden in der Häufigkeit der Meldung sich auf Ereignisse vom Grad 1 bezieht.</p> <p>Abschließend noch einige methodische Ausführungen, in welchen Fällen überhaupt von einem zumindest statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auszugehen ist. Dies wird nachfolgend unter c) diskutiert.</p> <p>c) Interpretation von Meta-Analysen mit festen Effekten bei Vorliegen hoher Heterogenität sowie beim Vorliegen einer Effektmodifikation hinsichtlich des Zusatznutzens</p> <p>Die vom IQWiG abgeleitete Zusatznutzenkategorie „höherer Schaden“ ergibt sich bezüglich der Kategorien unerwünschter Ereignisse von</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 mit</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>besonderem Interesse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ aus der Interpretation der jeweiligen Ergebnisse der Meta-Analyse der beiden relevanten RCT, obwohl diese beiden Meta-Analysen eine hohe Heterogenität aufweisen ($I^2 = 73,9\%$ (p-Wert der Q-Statistik = 0,0505) bzw. $72,1\%$ (p-Wert der Q-Statistik = 0,058)).</p> <p>Heterogenitäten dieser Größe zeigen normalerweise an, dass die Effekte zwischen den in die Meta-Analyse einfließenden Studien deutlich unterschiedlich sind, was eine summarische Interpretation eines Gesamteffekts zumindest in Frage stellt. Das IQWiG zitiert in den Allgemeinen Methoden 5.0 Heterogenitäten bereits ab einem I^2 von 50% als „substantiell“ (18). Neben dem I^2 zieht das IQWiG auch den p-Wert der Q-Statistik sowie das Kriterium der Gleichgerichtetheit heran, um zu entscheiden, ob eine meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudien gerechtfertigt ist (18). Die oben angegebenen p-Werte der Q-Statistik zeigen knapp keine statistische Signifikanz an, jedoch sind die Effektschätzer der beiden Studien bei diesen beiden Endpunkten nach dem IQWiG-Kriterium (18) nicht gleichgerichtet (bei ≥ 2 Studien müssen u.a. mindestens zwei Studien statistisch signifikant sein, um das Kriterium der Gleichgerichtetheit zu erfüllen). Dies spricht ebenfalls gegen eine meta-analytische Zusammenfassung der Effektschätzer der beiden Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“.</p> <p>Nun ist die Situation für die vorliegende Bewertungsaufgabe durchaus</p>	<p>identischem Design herangezogen.</p> <p>In beide Studien wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI) (i. d. R. geboostert) oder Integrase-Inhibitoren (INI) erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Die Patientinnen und Patienten durften in der Vergangenheit kein virologisches Versagen gezeigt haben. Des Weiteren durften keine Resistenzen gegen eine der 4 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI, INI) vorliegen. In den Studien wurde Dolutegravir/Rilpivirin mit dem Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder ein INI) verglichen.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Dolutegravir/Rilpivirin) oder den Vergleichsarm (Fortführen der bestehenden individuellen ART) randomisiert, stratifiziert nach Alter und 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI, INI) der bisherigen Therapie. In der Studie SWORD-1 wurden 252 Patientinnen und Patienten in den Dolutegravir/Rilpivirin-Arm zugeteilt und</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>methodisch anspruchsvoll: Die beiden Zulassungsstudien SWORD-1 und SWORD-2 sind vom Design identische Studien, die auch zeitlich parallel durchgeführt wurden. Aufgrund dieser Eigenschaften ist lt. den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG die Anwendung einer Meta-Analyse mit festen Effekten gerechtfertigt (18). Diese wurde von ViiV Healthcare auch durchgeführt und für alle Endpunkte interpretiert, wenn keine hohe Heterogenität vorlag. Daneben wurden jedoch die meta-analytischen Effektschätzer auch für Meta-Analysen mit zufälligen Effekten dargestellt, da dadurch zumindest abgeschätzt werden kann, inwieweit sich die Ergebnisse unter beiden Modellannahmen unterscheiden. Lediglich zur Illustration soll auch erwähnt werden, dass für beide Endpunkte die Schätzer der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten statistisch nicht signifikant waren. (Anmerkung: Das IQWiG hat von 2011 (Allgemeine Methoden 1.0) bis zum Erscheinen der Allgemeinen Methoden 5.0 im Juli 2017 strikt für alle Situationen, also auch für die hier vorliegende, nur Meta-Analysen mit zufälligen Effekten zur Interpretation zugelassen und herangezogen).</p> <p>Beim Auftreten hoher Heterogenität ist es sodann methodisch geboten, nicht allein aus diesem Grund auf eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten „auszuweichen“ – denn dafür ist ja anhand der Studien das Modell nicht passend. Aber die gemeinsame Interpretation von zwischen den Studien deutlich differierender Ergebnisse sollte auch nicht einfach diese Heterogenität ignorieren. Dies unternimmt das IQWiG hier jedoch für die beiden Endpunkte der unerwünschten Ereignisse „Erkrankungen</p>	<p>256 in den Vergleichsarm. In der Studie SWORD-2 waren es 261 im Dolutegravir/Rilpivirin-Arm und 255 im Vergleichsarm.</p> <p>Das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) wurde in den beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden Studien nicht erfasst. Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>des Gastrointestinaltrakts“ und der „Erkrankungen des Nervensystems“, in dem es weiterhin die Meta-Analyse mit festen Effekten heranzieht.</p> <p>ViiV Healthcare hatte für diesen Fall hoher Heterogenität im Methoden-Abschnitt des Moduls 4 a priori geplant, dass dann eine Interpretation der Ergebnisse der Einzelstudien erfolgt. Diese „Gesamtschau“ würde zumindest die in der Unterschiedlichkeit der Ergebnisse der Einzelstudien enthaltene Information einbeziehen. Siehe dazu u.a. auch die grafische Darstellung der jeweiligen Forest-Plots in Modul 4.</p> <p>Es zeigt sich dabei für diese beiden Endpunkte konkret, dass in den Einzelstudien für beide Endpunkte jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von DTG/RPV nur in der Studie SWORD-2 auftrat. In der Studie SWORD-1 lag für beide Endpunkte nur ein sehr schwacher Trend in dieser Richtung vor, der statistisch nicht signifikant war. Generelle Faktoren, die die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den beiden Zulassungsstudien in diesen beiden Endpunkten erklären können, konnten nicht identifiziert werden. Es zeigt sich jedoch, dass die Raten an unerwünschten Ereignissen unter DTG/RPV bezüglich der beiden Kategorien in beiden SWORD-Studien sehr gut vergleichbar waren, jedoch hinsichtlich der Rate unter fortgesetzter ART in der Studie SWORD-2 eine sehr deutlich niedrigere Rate als in der Studie SWORD-1 auftrat. Der differentielle Effekt, der für die hohe Heterogenität der Meta-Analyse verantwortlich ist, besteht also für beide Endpunkte in einer nicht erklärbaren Veränderung der Rate an unerwünschten Ereignissen im „zVT-Arm“ der Studie; für die zu bewertende Arzneimittelkombination DTG/RPV lag hier sehr gute Vergleichbarkeit vor. Insofern kam ViiV</p>	<p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin feststellen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch 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</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>Healthcare zu dem Schluss, dass hier von einer nachgewiesenen generell höheren Rate unerwünschter Ereignisse nicht ausgegangen werden kann. Diese Interpretation wird auch weiterhin vertreten und hier in der Stellungnahme noch einmal begründet.</p> <p>Auch bei der Kategorie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ liegt eine abweichende Situation von einem Ergebnis für die Gesamtevidenz vor, da hierbei eine Effektmodifikation hinsichtlich der CD4⁺-Zellzahl bei Baseline auftrat (< 500 vs. ≥ 500 Zellen/μl). Hier ergab sich, dass in der Subgruppe der Patienten mit einem schlechteren Immunstatus bei Baseline ein leichter Trend zugunsten von DTG/RPV vorlag (statistisch nicht signifikant), in der Subgruppe der Patienten mit ≥ 500 CD4⁺- Zellen/μl jedoch eine statistisch signifikant höhere Häufigkeit dieser Nebenwirkungen zuungunsten von DTG/RPV. Für diese Effektmodifikation ist keine plausible Interpretation identifiziert worden. Es ist daher nicht sicher, ob es sich dabei um einen belastbaren Effekt handelt – da es sich auch um ein „falsch positives“ Ergebnis handeln könnte, da insgesamt bei der Zahl der getesteten Subgruppen die Irrtumswahrscheinlichkeit nicht mehr kontrolliert war. Für die gesamte Zielpopulation lag hier jedenfalls kein Beleg auf einen geringeren Nutzen von DTG/RPV vor, weshalb die Interpretation im Sinne eines geringeren Nutzens in der Subgruppe der Patienten mit ≥ 500 CD4⁺-Zellen/μl bei Baseline auch bezüglich dieser Nebenwirkungskategorie diskussionswürdig ist.</p> <p>Insgesamt bestehen also mehrere Gründe, bezüglich dieser Endpunkte die Einschätzung eines Hinweises für einen geringeren Nutzen von</p>	<p>therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit 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 Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>DTG/RPV als fraglich einzustufen. In dem Zusammenhang soll daher auch die Einschätzung der EMA zu diesem Verträglichkeitsaspekt des Kombinationsarzneimittels DTG/RPV betrachtet werden.</p> <p>In seiner Bewertung der SWORD-Studien hat das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) im Zusammenhang mit der Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit ebenfalls deutlich gemacht, dass unterschiedliche Häufigkeiten gemeldeter unerwünschter Ereignisse (allgemein), von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und zu psychiatrischen unerwünschten Ereignissen in diesem unverblindeten Switch-Studiendesign sehr plausibel durch Verzerrungen (Detection- und/oder Reporting-Bias) bedingt sein können. Insgesamt werden die Arten der berichteten Ereignisse von den Einzelsubstanzen her als generell bekannt und auch (in der hier geprüften Kombination von DTG und RPV) als nicht häufiger auftretend, als bei den Einzelsubstanzen, eingeschätzt. Dies führt das CHMP zu der summarischen Bewertung, dass keine zusätzlichen Risiken oder Sicherheitsprobleme identifiziert wurden. (19)</p> <p>Darüber hinaus ist nach Auffassung von ViiV Healthcare die Ableitung eines Ausmaßes für einen höheren Schaden (eigentlich: geringeren Nutzen) nicht in Übereinstimmung mit der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), die in §5 Satz 7 Nr. 6 kein Ausmaß für einen geringeren Nutzen ausweist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>In der Gesamtschau ist ViiV Healthcare weiterhin der Meinung, dass - aufgrund der Besonderheiten der nicht-verblindeten RCT in der vorliegenden „Switch-Situation“ und des daraus resultierenden hohen Verzerrungspotentials - die Ableitung eines „Hinweises auf einen geringeren Nutzen für DTG/RPV versus zVT hinsichtlich der diskutierten Endpunkte (Abbruch wegen UEs, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie psychiatrische Erkrankungen) nicht gerechtfertigt ist. Die hinsichtlich dieser Endpunkte der Verträglichkeit verzerrenden Eigenschaften wirken im vorliegenden Kontext stärker, als es durch die Herabstufung eines möglichen „Belegs“ zu einem „Hinweis“ für einen Zusatznutzen abgebildet wird. Dieses hohe Verzerrungspotential sollte im Zusammenhang mit den darüber hinaus ebenfalls einzubeziehenden Betrachtungen zum überwiegend niedrigen Schweregrad der entsprechenden unerwünschten Ereignisse und der gefundenen Heterogenität zwischen den beiden hier bewertungsrelevanten RCT sowie einer Effektmodifikation hinsichtlich der CD4⁺-Zellzahl bei Baseline vielmehr dazu führen, dass hinsichtlich dieser Endpunkte kein Zusatznutzen (oder geringerer Nutzen) abgeleitet werden kann. Diese Einschätzung – wie zuvor zitiert – wird auch von der EMA im EPAR so getroffen (19).</p> <p>Daher sollte die Bewertung der in diesem Abschnitt diskutierten Kategorien unerwünschter Ereignisse unter Beachtung der dargestellten Argumente kritisch überprüft werden. ViiV Healthcare</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	vertritt weiterhin die Meinung, dass die Ableitung von Hinweisen auf einen geringeren Nutzen von DTG/RPV versus zVT im vorliegenden Bewertungskontext (d.h. für Patienten ohne Umstellungsindikation) nicht gerechtfertigt ist.	
S. 6 S. 21 S. 25 S. 27 S. 32 S. 34 und S. 49	<p>Anmerkung: Bewertung der Effekte bezüglich Morbiditäts-Endpunkten (HIV-SI: Symptom Bother Score; Knochenmineraldichte)</p> <p>a) Symptom Bother Score des HIV-SI</p> <p>Der HIV Symptom Index (HIV-SI, im Dossier als Symptom Distress Module, SDM, bezeichnet) beinhaltet zwei Scores: den Symptom Count Score, der die Anzahl der vom Patienten wahrgenommenen Symptome abbildet und den Symptom Bother Score, mittels dessen der Patient die empfundene Belastung durch die Symptome einschätzt. Es handelt sich insgesamt um einen validierten Score mit Assoziationen zu physischen und psychischen Scores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<u>20</u>, <u>21</u>). Auch in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde der HIV-SI als patientenrelevant anerkannt (<u>22</u>, <u>23</u>).</p> <p>Von den beiden Einzelscores bewertet das IQWiG nur den Symptom Bother Score und zwar unter der Rubrik Morbidität; Ausführungen weshalb der Symptom Count Score nicht bewertet wird, finden sich in der</p>	<p>Der HIV-SI bildet die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items ab und besteht aus dem Symptom Count Score (Abfrage von 20 HIV-assoziierten Symptomen) und dem Symptom Bother Score (Beurteilung der Beeinträchtigung der Patienten durch die Krankheitssymptomatik). Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen. Der Symptom Bother Score erfasst die Beeinträchtigung durch Abfragung der jeweiligen Symptome auf einer Skala von 0 („Symptom ist nicht vorhanden“) bis 4 („Symptom beeinträchtigt mich sehr“) Punkten.</p> <p>Es zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir/Rilpivirin (MD [95%-</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>Nutzenbewertung nicht (17).</p> <p>Hinsichtlich des Symptom Count Score hatten sich numerische Verbesserungen zugunsten von DTG/RPV ergeben, die in der Meta-Analyse keine statistische Signifikanz erreichten. Deshalb wurde aus den Ergebnissen auch kein Zusatznutzenmerkmal abgeleitet.</p> <p>Für den Symptom Bother Score ergab sich in der Meta-Analyse beider Einzelstudien ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG/RPV. Dieser Effekt ist hinsichtlich des standardisierten Effektmaßes relativ klein: Das 95%-Konfidenzintervall für Hedges' g schließt Veränderungen von -0,2 (d.h. Verbesserungen) nicht aus. Daher kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass daraus kein Zusatznutzen ableitbar wäre. Das IQWiG stellt außerdem fest, dass für diesen Endpunkt wegen eines relevanten Anteils von fehlenden Werten (> 10 %) ein hohes Verzerrungspotential vorliegt.</p> <p>Dazu ist zu sagen, dass die seit mindestens 6 Monaten stabil auf ihrer individuellen ART eingestellten Patienten – auch nach dem Switch in den RCT SWORD-1 und SWORD-2 insgesamt eine niedrige Symptombelastung verspüren. Der mittlere Score bei Baseline liegt bei ca. 10 Punkten, was bei einem Bereich von 0 (keine Symptome) bis 80 (maximale Symptombelastung) ein sehr niedriger Wert ist – was für das vorliegende Patientenkollektiv als sehr positiver Zustand einzuschätzen ist. Von daher sind prinzipiell weitere Verbesserungen im Studienverlauf nur schwer zu erreichen und werden im Mittel eher klein ausfallen. Vor diesem Hintergrund ist ViiV Healthcare weiterhin der Meinung, dass die</p>	<p>KI]: -1,30 [-2,34; -0,26]; p=0,014). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges'g ([95%-KI]: -0,17 [-0,30; -0,03]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann nicht abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>gezeigte, statistisch signifikante mittlere Verbesserung über 48 Wochen zugunsten von DTG/RPV die Ableitung eines Zusatznutzens rechtfertigt.</p> <p>Zu den fehlenden Werten ist folgendes zu erläutern: Aus nicht geklärten Gründen sind die fehlenden Werte bereits bei Studienbeginn fehlend; die Anzahl der Patienten, die im Studienverlauf von 48 Wochen ausfallen, d.h. keinen Wert bei Woche 48 haben, obwohl sie bei Baseline welche hatten, ist extrem niedrig (in SWORD-2 drei (oder 1,3 %) Patienten im DTG/RPV-Arm; im Vergleichsarm sowie in der gesamten Studie SWORD-1 haben sogar geringfügig mehr Patienten den HIV-SI bei Woche 48 ausgefüllt, als bei Baseline). Von daher kann nicht auf einen im Studienverlauf aufgetretenen, das Ergebnis möglicher Weise relevant verzerrenden Drop-out von Patienten hinsichtlich dieses Endpunktes ausgegangen werden. Das Fehlen der Angaben bei Baseline, das in beiden Behandlungsgruppen innerhalb einer Studie jeweils sehr gut vergleichbar auftrat, kann als zufälliger Prozess aufgefasst werden („missing at random“), da nicht geklärt werden konnte, weshalb ca. 15 % der Patienten zu diesem Zeitpunkt den HIV-SI nicht komplettiert hatten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Hinsichtlich des Symptom Bother Scores sollte ein geringer Zusatznutzen anerkannt werden, da bei einer geringen Symptombelastung des Patientenkollektivs bei Baseline trotzdem meta-analytisch eine statistisch signifikante Verbesserung von 10 bis 15 % des Baseline-Scores zugunsten von DTG/RPV erreicht werden konnte. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass sich die</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>Patienten über 48 Wochen subjektiv unter der Therapie mit zwei Wirkstoffen aus DTG/RPV weniger belastet fühlten.</p> <p>b) Knochenmineraldichte</p> <p>In einer eigens für die Ermittlung der Knochenmineraldichte prospektiv geplanten, randomisierten Substudie der beiden Zulassungsstudien (SWORD-1 und SWORD-2), der DEXA-Studie, wurden insgesamt ca. je 50 Patienten eingeschlossen, die bestimmten Kriterien genügen mussten, wie u.a. dass sie Tenofovordisoproxilfumarat (TDF) als Komponente ihrer individuellen ART vor der Studie erhalten haben mussten oder – im Arm der fortgesetzten ART – damit weiterhin erhielten. Um die Ergebnisse der Effekte bezüglich der Knochenmineraldichte darzustellen, wurde die DEXA-Studie in den Studienpool eingeschlossen. Da das IQWiG die Knochenmineraldichte als für die Nutzenbewertung nicht relevant einstuft, bezieht es auch die DEXA-Studie nicht in die Nutzenbewertung ein.</p> <p>Die prädiktive Wertigkeit der Knochenmineraldichte hinsichtlich des Frakturrisikos ist in den letzten Jahren ausführlich wissenschaftlich untersucht worden und bereits 2013 hat der G-BA die Knochenmineraldichte auch bei Patienten ohne Vorfraktur in die „Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ aufgenommen (<u>24</u>).</p> <p>Vor diesem Hintergrund und der besonderen Situation bei Patienten mit HIV, bei denen der Verlust der Knochenmineraldichte und die Häufigkeit</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>des Auftretens von Osteoporose höher ist, als in der HIV-negativen Bevölkerung (25), konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der Abfall der Knochendichte nach dem Beginn einer ART beschleunigt von statten geht (26). Dieser Effekt ist bei Patienten mit TDF als Komponente ihrer ART besonders ausgeprägt (27). Ein kürzlich publizierter Literatur-Review kommt zu dem Ergebnis, dass substanz-sparende HIV-Therapiekonzepte u.a. die Knochentoxizität senken können (28).</p> <p>Auch die bereits im Modul 4 des Nutzendossiers zitierte Studie (29) zeigt an über 1.000 HIV-Patienten bei einem Follow-up von ca. vier Jahren, dass sich die Knochenmineraldichte als der einzige statistisch signifikante Prädiktor für Frakturen von insgesamt 14 untersuchten Variablen in einem multivariaten Cox-Regressionsmodell ergab. Dabei hatten ca. 60 % der Patienten in den beiden einbezogenen prospektiven Kohortenstudien bei Baseline eine „normale“ Knochenmineraldichte (definiert nach der WHO-Einstufung als Gruppe mit einem T-Score ≥ -1), die damit im Mittel der der Patienten der DEXA-Substudie entspricht. Insofern erscheint es plausibel, dass bei längerer Therapiedauer bei verbesserter Knochenmineraldichte auch tatsächlich Frakturen verhindert werden können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Insofern sollte diesen Argumenten unter Beachtung der generellen Bedeutung bei HIV-Patienten und des längeren Zeithorizontes bis zum</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>Auftreten von Frakturen, als es durch die Studiendauer von 48 Wochen bisher abgebildet werden konnte, Rechnung getragen werden. Und die Evidenz zur prädiktiven Wertigkeit der Knochenmineraldichte für die vorliegende Nutzenbewertung sollte anerkannt werden, obwohl der vom IQWiG geforderte strikte Nachweis der unmittelbaren Patientenrelevanz noch nicht erbracht werden konnte. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Deutschland weiterhin zu einem hohen Anteil verordnet wird (ca. 26% im Vergleich zu anderen Nukleosid-/ Nukleotidkombination, (30)).</p> <p>In der Konsequenz sieht ViiV Healthcare weiterhin einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen durch die Evidenz der DEXA-Substudie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Knochenmineraldichte gerechtfertigt und bittet um entsprechende Prüfung dieses Sachverhalts.</p>	
S. 54 S. 55 und S. 57 – 60	<p>Anmerkung: Bewertung der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Bei der Bewertung der Überprüfung der Patientenzahl kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass es sich bei der Angabe der GKV-Patientenzahl im gesamten Indikationsgebiet im Modul 3 (52.393 Patienten – 95%-Konfidenzintervall [50.575 – 54.212] auf der Basis von (4)) um eine</p>	<p>Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut (RKI)⁸ geht der pharmazeutische Unternehmer von 60.500 (95 %-KI: 58.400; 62.600) Patientinnen und Patienten mit stabiler antiretroviraler Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer trifft die Annahme, dass all diese Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit</p>

⁸ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 23. November 2017/ Nr. 47/2017.

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>Überschätzung der Patientenzahl handelt (<u>17</u>).</p> <p>Diese Angabe umfasst beide Teilpopulationen: Patienten mit bzw. ohne Umstellungsindikation. Auch für die Aufspaltung dieser beiden Teilpopulationen wurden Angaben im Modul 3 des Dossiers vorgelegt, die das IQWiG in Frage stellt (<u>17</u>). Auf letztere Diskussion soll hier jedoch nicht eingegangen werden, da die Herleitung auf Grund der besten verfügbaren Datenlage im Modul 3 angegeben ist und das IQWiG keinen alternativen Ansatz vorschlägt.</p> <p>Im Modul 3 des Nutzendossiers wird darauf hingewiesen, dass es sich bei der eigenen Angabe der o.g. Gesamtpatientenzahl im Bereich der GKV allenfalls um eine Überschätzung handelt. Das IQWiG führt jedoch aus, dass zwei Kriterien der Indikation für DTG/RPV (<u>31</u>) nicht berücksichtigt worden wären, die zu einer Reduktion der Patientenzahl führen würden (<u>17</u>). Dies trifft jedoch nicht uneingeschränkt zu. Der Aspekt einer prinzipiell vorzunehmenden Reduktion der Patientenzahl wegen des Kriteriums „kein virologisches Versagen in der Vergangenheit“ wird im Modul 3 tatsächlich nicht diskutiert, da es implizit als durch das RKI-Kriterium „Kollektiv mit erfolgreicher ART“ (<u>4</u>) abgedeckt angesehen wurde und daher ein weiterer Abzug als irrelevant angesehen wird. Das IQWiG kommt zu dem gleichen Ergebnis, dass die Patientenzahl durch Nichtberücksichtigung dieses Kriteriums nur gering überschätzt anzusehen sei (<u>17</u>). Dahingehend ergeben sich also keinerlei Konsequenzen aus diesem Aspekt.</p> <p>Des Weiteren diskutiert das IQWiG jedoch den Aspekt des</p>	<p>mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind. Unter der Annahme, dass ca. 86,6 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 53.000 Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Rilpivirin in Betracht.</p> <p>In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation werden allerdings Spezifizierungen der Fachinformation (kein virologisches Versagen in der Vergangenheit, keine vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI) nicht berücksichtigt. Demzufolge stellt die angegebene Patientenzahl eine Überschätzung dar.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>bestimmungsgemäßen Gebrauchs, dass DTG/RPV nur bei Patienten eingesetzt werden darf, die keine „bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI“ aufweisen (31). Dieser Aspekt ist im Modul 3 ausführlich diskutiert worden. ViiV Healthcare kommt im Modul 3 zu dem Schluss, dass sich in der vom Indikationsgebiet umfassten Patientenpopulation ebenfalls nur eine geringfügige Anzahl von Patienten befinden kann, die eine (oder beide) dieser Resistenzen aufweisen. Für das Verständnis ist es wichtig, zu berücksichtigen, dass es sich im Indikationsgebiet um seit mindestens 6 Monaten stabil auf ihrer individuellen ART befindliche HIV-Patienten handelt.</p> <p>Inwiefern können diese Patienten eine Resistenz bezüglich eines NNRTI und/oder eines INI aufweisen? Wenn es sich um Patienten handelt, die mit einem INI und/oder NNRTI (stabil) behandelt werden, scheiden beide Möglichkeiten einer Resistenz für diese Patienten aus. Diese Patienten können bei stabiler, erfolgreicher Therapie mit diesen Medikamenten weder eine übertragene noch eine erworbene Resistenz besitzen, denn im ersteren Falle wären sie dann nicht darauf eingestellt worden (Resistenztestungen werden regelhaft auch vor der Initialtherapie durchgeführt) und im zweiten Fall könnten sie sich nicht stabil auf dieser Therapie befinden, sondern ein virologisches Versagen wäre die Folge.</p> <p>Also sind im Weiteren nur noch Patienten zu diskutieren, die weder ein NNRTI noch ein INI erhalten haben. Bei dieser Gruppe ist aber anzuerkennen, dass dies von vornherein eine eher kleine Fraktion der vorbehandelten Patienten darstellt, da heutzutage in einer großen Zahl</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>der eingesetzten modernen ART ein NNRTI und/oder ein INI enthalten ist. Jedoch ist es in dieser Gruppe – unabhängig von deren konkretem Anteil an der gesamten Zielpopulation – so, dass eine Resistenz gegen NNRTI und/oder INI lediglich durch eine übertragene Resistenz vorhanden sein könnte, da eine erworbene Resistenz gegenüber einer nicht eingenommenen ART-Klasse als hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann. Damit bleibt – wie im Modul 3 bereits ausgeführt – nur noch abzuschätzen, welcher Anteil der Patienten mit übertragener NNRTI- und/oder INI-Resistenz vorliegen könnte.</p> <p>Nun zieht das IQWiG hierfür jedoch die Rate der erworbenen Resistenzen hinsichtlich NNRTI und/oder INI heran und kommt – unter der Annahme der Unabhängigkeit des Auftretens – unter Bezug auf die Angaben aus (32) auf 58,15 % der Patienten, bei denen eine solche vorliegen könnte. Dies ist jedoch nicht zielführend, da einerseits die Verwendung der erworbenen Resistenzen aus (32), wie zuvor ausgeführt wurde, hier nicht sachgerecht sein kann, sondern allenfalls die übertragenen Resistenzen. Andererseits würde dieses Vorgehen darüber hinaus und unabhängig von dem ersten Schritt zu einer deutlichen Unterschätzung der Patientenzahl führen, da das IQWiG suggeriert, dass dieser Anteil von 41,85 % (100 % – 58,15 %) als Faktor auf alle Patienten im Indikationsgebiet anzuwenden wäre und nicht nur auf den Anteil derer, die, wie ebenfalls hier ausgeführt, bisher weder mit einem NNRTI noch einem INI behandelt wurden.</p> <p>Der Anteil übertragener Resistenzen hinsichtlich der Klasse der NNRTI</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
	<p>wird aber in (32) mit 3 % angegeben, der mit INI-Resistenzen zum damaligen Zeitpunkt mit 0 %.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser nunmehr sehr viel geringeren Raten von Patienten im Indikationsgebiet, die wegen bekannter oder vermuteter NNRTI- oder INI-Resistenzen nicht bestimmungsgemäß mit DTG/RPV behandelt werden könnten, kam ViiV Healthcare zur Einschätzung im Modul 3, dass diese Zahl als so gering angenommen werden kann, dass sie nicht abgezogen wird, sondern im Sinne einer leichten Überschätzung in der Zielpopulation verbleibt. Dazu sollte beachtet werden, dass es sich um einen Anteil von 0,03 multipliziert mit dem Anteil der Patienten handelt, die bisher keine NNRTI oder INI erhielten. Wie hoch man diesen letzteren Anteil auch immer ansetzt, so wird doch deutlich, dass damit der Anteil der aus dem Kollektiv der GKV-Zielpopulation herausfallenden Patienten im Bereich von ca. 1 % oder noch weniger der Patienten mit erfolgreicher ART, also der hier relevanten Zielpopulation, liegen sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vom IQWiG festgestellte Überschätzung der Angabe der Patientenzahl im Modul 3 ist nicht durchgehend sachgerecht begründet und sollte daher überprüft werden.</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	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)
S. 47 und S. 48	<p>Anmerkung: Interpretation weiterer spezifischer Darstellungen der Nutzenbewertung (Darstellung des Endpunktes HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B); Bewertung des Endpunktes EQ-5D (Utility Score oder „5-Level Indexwert“)</p> <p>In der Nutzenbewertung wird zusätzlich zu den regelhaft herangezogenen Endpunkten (wie CDC-Klasse C, Virologischer Erfolg, CD4⁺-Zellzahl und unerwünschte Ereignisse in den unterschiedlichen Kategorien) auch der Endpunkt „HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)“ eingeschlossen. Dieser wird als unmittelbar patientenrelevant dargestellt. (17)</p> <p>Es besteht die Frage, inwiefern dieser zusätzliche Einschluss dazu geeignet ist bzw. sein könnte, über die o.g. Endpunkte hinaus Informationen bezüglich der Immunschwäche bzw. von unerwünschten Ereignissen abzubilden. Es ist davon auszugehen, dass es bezüglich der weiteren einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte und den Ereignissen der CDC-Klasse B eine weitgehende Redundanz gibt. Daher ist die Frage, ob davon auszugehen ist, dass das Einbeziehen dieses Endpunktes in zukünftigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet der HIV-Infektion regelmäßig vorgenommen werden wird?</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	<p>Das Auftreten HIV-assoziiertes Erkrankungen wird in der Nutzenbewertung als Hinweis auf eine Krankheitsverschlechterung angesehen. Der Endpunkt wird daher als patientenrelevant eingestuft. Für den Endpunkt HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B-Ereignisse) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.0 Deutsch. 2017.
2. Deutsche Aids-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. 2017 [Available from: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>].
3. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2017;373(9):795.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2016. *Epidemiologisches Bulletin*. 2017;47.
5. Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Puneekar Y, de Ruiter A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther*. 2018.
6. Neuner-Jehle S. Systematische Ansätze zur Reduktion von Polypharmazie. Eine Übersicht mit praktischen Anleitungen. *Diabetologe*. 2017;13:85-90.
7. Marcotullio S, Spire B, Garcia D, Krehl M, Muchenje M, et. al. EU Patient Experience & Views on Antiretroviral Treatment -Findings from the Positive Perspectives Study in the subset of German patients. 14. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin - 16. Jahrestagung der DGPI, Köln. 2018.
8. Cahn P, Rolon MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1):21678.
9. Joly V, Burdet C, Landman R, Raffi F, al. e. Promising Results of Lamivudine + Dolutegravir Maintenance Therapy in ANRS 167 Lamidol Trial. Poster 458 at CROI 2017, Atlanta. 2017.
10. Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, Nyaku A, Bezins B, Wallis CL, et al. ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA <500000 Copies/mL. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):1689-97.
11. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, Antinori A, et.al. Non-Inferior Efficacy of Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) vs DTG Plus Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) Fixed-Dose Combination in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection - Week 48 Results From the GEMINI Studies. 22nd International AIDS Conference; Amsterdam 2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-128. 2017.
13. DHHS - Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 2017.
14. European Medicines Agency. EPAR - Public Assessment Report JULUCA. 2018.
15. European Medicines Agency. Juluca: EPAR – Risk Management Plan Summary. 2018.

16. ViiV Healthcare. Risk Management Plan zu Juluca (Dolutegravir/Rilpivirin) Version 1.2. 2017.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A18-34, Version 1.0. 2018.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017 2017 [Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>].
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report Juluca. 2018.
20. Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G, et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *Journal of clinical epidemiology*. 2001;54 Suppl 1:S77-90.
21. Woodcock A, Bradley C. Validation of the revised 10-item HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status version and new change version. *Value Health*. 2006;9(5):320-33.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-34, Version 1.0 vom 18.12.2014. 2014.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-08, Version 1.0 vom 12.05.2014. 2014.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL): Osteodensitometrie bei Osteoporose. 2013.
25. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20(17):2165-74.
26. Carr A, Grund B, Neuhaus J, Schwartz A, Bernardino JI, White D, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med*. 2015;16 Suppl 1:137-46.
27. Klassen KM, Kimlin MG, Fairley CK, Emery S, Anderson PH, Ebeling PR, et al. Associations between vitamin D metabolites, antiretroviral therapy and bone mineral density in people with HIV. *Osteoporos Int*. 2016;27(5):1737-45.
28. Rossetti B, Montagnani F, De Luca A. Current and emerging two-drug approaches for HIV-1 therapy in ART-naive and ART-experienced, virologically suppressed patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(7):713-38.
29. Battalora L, Buchacz K, Armon C, Overton ET, Hammer J, Patel P, et al. Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. *Antivir Ther*. 2016;21(1):45-54.
30. IQVIA. IMS Pharma Scope® National. Copyright. Eigene Berechnungen MAT 07-2018 Zähleinheiten, J05C-Markt. 2018.
31. European Medicines Agency. EPAR Juluca Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
32. Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 28. 2016.

5.2 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	8. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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)
S. 14, Zeilen 29-39, S. 42, Zeilen 16-19	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV) umfasst die beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 zum Vergleich von DTG/RPV im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie bestehend aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und einem 3. Kombinationspartner (Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NNRTI], Protease-Inhibitor [PI] oder ein Integrase-Inhibitor [INI]).</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geht davon aus, dass in die Studien SWORD-1 und SWORD-2 fast ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen) eingeschlossen wurden und die Studien entsprechend für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/RPV bei erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation geeignet sind.</p> <p>Aus den gefundenen statistisch signifikanten Verträglichkeits-Unterschieden zuungunsten von DTG/RPV leitet das IQWiG für die Population der erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</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>einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Da im Vergleichsarm der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 jeweils die Fortführung der bestehenden Therapie über mindestens 48 Wochen gefordert ist, kann zunächst grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einer klinisch relevanten Umstellungsindikation nicht in diese Studien eingeschlossen worden wären. Eine virologische Umstellungsindikation lässt sich zudem ausschließen, da alle Patienten bei Einschluss in die Studie virologisch supprimiert waren; eine verträglichkeitsbedingte Umstellungsindikation erscheint im vorliegenden Fall auch aufgrund der teils sehr langen Vorbehandlungsdauer der Patienten mit bis hin zu über 20 Jahren ebenfalls unwahrscheinlich (Therapiedauer vor Studienbeginn: SWORD-1: 49,9 Monate [8-221], respektive 50,9 Monate [9-208] im DTG/RPV-, respektive Vergleichs-Arm; SWORD-2: 51,4 Monate [10-205], respektive 54,0 Monate [9-270] im DTG/-RPV-, respektive Vergleichs-Arm; Median; siehe Modul 4A, Seite 71 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®), zu dem hier Stellung genommen wird).</p>	<p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin feststellen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch 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.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapie-erfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patienten-gruppe zutreffen, deren Relevanz für</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>Entsprechend der Auffassung des IQWiG ist vor diesem Hintergrund nachvollziehbar davon auszugehen, dass in die Studien SWORD-1 und SWORD-2 ausschließlich Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen wurden, womit die Operationalisierung der individuellen antiretroviralen Therapie die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie ist und die Studien als grundsätzlich nutzenbewertungsrelevant einzustufen sind.</p> <p>Hinsichtlich der Nutzenbewertungsrelevanz der Studien könnte man grundsätzlich allerdings ebenfalls postulieren, dass antiretroviral vorbehandelte Patienten, die an Studien teilnehmen, in denen eine Randomisierung auf eine neue Therapie erfolgen kann, den grundsätzlichen Wunsch oder aber zumindest ein grundsätzliches Interesse an einer Umstellung haben. Somit ließe sich bereits die Teilnahme an einer solchen Studie potentiell als patientenseitiger Umstellungswunsch interpretieren – und dieser stellt nach Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Verfahren zu Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil/RPV eine Umstellungsindikation dar [1].</p> <p>Ungeachtet ihrer formalen Nutzenbewertungsrelevanz weisen</p>	<p>den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</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>Studien zum Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (zbAM) mit der Fortführung der bestehenden Therapie grundsätzliche Limitationen im Hinblick auf die Bewertung des Verträglichkeitsprofils auf:</p> <p>Erfolgt die Umstellung eines unter der bestehenden antiretroviralen Therapie bereits virologisch supprimierten Patienten, muss sichergestellt sein, dass die Erreichung des Primärziels der virologischen Suppression unter der neuen Therapie erhalten bleibt. Aus diesem Grund fordert die US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) für diesen Aspekt klinische Evidenz in Form von Studien, in denen das experimentelle Regime mit der Fortführung der bisherigen, virologisch suppressiven Therapie verglichen wird.</p> <p>Die Zielsetzung einer solchen Studie ist somit allein der Nachweis der nicht-inferioren virologischen Wirksamkeit der neuen antiretroviralen Therapie bei bereits virologisch supprimierten Patienten – zur Erfassung von Nebenwirkungen und Bewertung des Verträglichkeitsprofils ist dieses Studiendesign jedoch nur bedingt geeignet:</p> <p>So ist bei jeder Umstellung grundsätzlich davon auszugehen, dass im Rahmen der ersten Gewöhnungsphase unter der neuen</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>antiretroviralen Therapie (substanzunabhängige) unerwünschte Ereignisse (UE) meist gehäuft auftreten; diese sind zumeist mild und in der Regel transient. Damit ergibt sich ein design-inhärenter Selektions-Bias zuungunsten der neuen Therapie, denn während bei den eingeschlossenen, in der Regel über mindestens sechs Monate vorbehandelten Patienten davon ausgegangen werden kann, dass die Therapie mittlerweile gut vertragen wird, zeigen sich unter der neuen Therapie, und damit dem zbAM, naturgemäß initiale UE.</p> <p>Zudem werden die meisten Studien im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie aus Praktikabilitätsgründen zumeist in einem offenen Design durchgeführt – das heißt, es ist den Patienten bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie (über deren potentielle Nebenwirkungen sie umfassend aufgeklärt werden) oder weiterhin die ursprüngliche, ihnen bekannte und gewohnte Therapie einnehmen. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver, kritischer und vor allem auch zielgerichtet beobachten, liegt bei diesen Studien ein Reporting Bias hinsichtlich der UE zuungunsten der neuen Medikation vor.</p> <p>Damit lässt sich schlussendlich insbesondere bei den nicht-schwerwiegenden, unspezifischen UE nicht klar zuordnen und</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>damit nicht eindeutig abgrenzen, ob das nach Umstellung aufgetretene UE der Umstellung als solcher (Selektions-Bias), respektive der kritischeren Eigenwahrnehmung des Patienten (Reporting Bias) geschuldet ist oder tatsächlich dem zbAM. Eine Bewertung des Verträglichkeitsprofils des zbAM ist damit in diesem Studien-Setting insbesondere für die nicht-schwerwiegenden UE wenig sinnvoll, weil die Ergebnisse schlussendlich nicht belastbar sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - 	
<p>S. 18, Zeile 1 S. 48, Zeilen 3-6</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG ordnet den HIV Symptom Index (HIV-SI) in die Endpunktkategorie „Morbidity“ ein.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u> Der HIV-SI ist ein HIV-spezifisches, patientenberichtetes Instrument, das HIV-assoziierte Symptomatik und damit sowohl Krankheits-assoziierte Symptome als auch Therapie-assoziierte Nebenwirkungen beschreibt: Während bei antiretroviral nicht-</p>	<p>Der HIV-SI bildet die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items ab und besteht aus dem Symptom Count Score (Abfrage von 20 HIV-assoziierten Symptomen) und dem Symptom Bother Score (Beurteilung der Beeinträchtigung der Patienten durch die Krankheitssymptomatik). Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen. Der Symptom Bother Score erfasst die Beeinträchtigung durch Abfragung der jeweiligen Symptome auf einer Skala von 0 („Symptom ist nicht vorhanden“) bis 4 („Symptom beeinträchtigt mich sehr“) Punkten.</p> <p>Es zeigte sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dolutegravir/Rilpivirin (MD [95%-KI]: -</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>vorbehandelten Patienten über den Vergleich zu Baseline auch Krankheits-assoziierte Symptome erfasst werden können, ist bei antiretroviral vorbehandelten Patienten unter Therapie eher davon auszugehen, dass primär Therapie-assoziierte Symptome und damit UE qualitativ bewertet werden – entsprechend erscheint es sinnvoll, den HIV-SI bei antiretroviral vorbehandelten Patienten in die Kategorie UE einzustufen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • - 	<p>1,30 [-2,34; -0,26]; p=0,014). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges`g ([95%-KI]: -0,17 [-0,30; -0,03]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann nicht abgeleitet werden.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] 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/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.

5.3 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	08.10.2018
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Rilpivirin, Juluca®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung zu Teilpopulationen im Anwendungsgebiet (AWG) von Dolutegravir/Rilpivirin</u></p> <p>Dolutegravir/Rilpivirin ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.</p> <p>Als Ergebnis der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA die Notwendigkeit gesehen, innerhalb des AWG zwei Teilpopulationen anhand des Grundes für einen Therapiewechsel separat zu betrachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiretroviral vorbehandelte Patienten <u>mit Umstellindikation</u> (d.h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Vortherapie wechseln) bzw. • antiretroviral vorbehandelte Patienten <u>ohne Umstellindikation</u>. <p>Grundsätzlich ist eine separate Betrachtung der antiretroviral vorbehandelten Patienten je nach Umstellindikation zu begrüßen, jedoch stellt sich vor dem Hintergrund des Zulassungstextes die Frage, ob antiretroviral vorbehandelte Patienten <u>mit Umstellindikation</u></p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
überhaupt für eine Therapie mit Dolutegravir/Rilpivirin geeignet sind.	<p>Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin feststellen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch 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.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapie-erfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patienten-gruppe 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 Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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)
41, 23-28; 42, 1-9	<p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Nutzenbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die Suche des pharmazeutischen Unternehmers in Studienregistern nicht geeignet sei, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Es sei fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal, im EU Clinical Trials Register sowie im PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt worden wären. An dieser Stelle wird die Publikation von Knelangen et al. aus dem Jahr 2017 zitiert. Das IQWiG führte selbst eine Suche in den geforderten Registern durch, identifizierte jedoch auch keine weitere relevante Studie für die Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass keine weitere relevante Studie identifiziert werden konnte, scheint die angewandte Sensitivität ausreichend gewesen zu sein, einen vollständigen Pool an relevanten Studien zu identifizieren. Zudem untersuchte die referenzierte Publikation von Knelangen et al. zwar die Sensitivität einer Suche in den Registern ICTRP und EU-CTR, jedoch nicht für den PharmNet.Bund. Inwieweit das IQWiG eine sensitivere Suchstrategie für die besagten Register angewandt hat bleibt unklar, da die Suchstrategien nicht in der Nutzenbewertung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME 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)
	enthalten sind. Vorgeschlagene Änderung: Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Methodik sollten die vom IQWiG durchgeführten Suchen in Studienregistern mitsamt den angewandten Suchstrategien in der Nutzenbewertung beschrieben sein.	

5.4 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	08. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Dolutegravir/ Rilpivirin Juluca®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Das bewertete Arzneimittel Dolutegravir (DTG)/ Rilpivirin (RPV) wurde als Fixkombination zugelassen und wird unter dem Handelsnamen Juluca® geführt.</p> <p>DTG/ RPV ist eine vollständige antiretrovirale Therapie (ART) in einer Tablette bestehend aus dem Integrase-Inhibitor Dolutegravir und dem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Rilpivirin.</p> <p>Juluca® stellt damit die erste zugelassene Fixkombination zweier Wirkstoffe der antiretroviralen Therapie zur Behandlung von HIV dar.</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgt für das nachfolgend definierte Anwendungsgebiet: Juluca® ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.</p> <p>Das Dossier zur Nutzenbewertung von Juluca® wurde am 22.05.2018 durch den Zulassungsinhaber ViiV Healthcare GmbH eingereicht, der ebenfalls Zulassungsinhaber von dem Produkt Tivicay® mit dem Wirkstoff Dolutegravir ist. Zulassungsinhaber für das Produkt Edurant®</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit dem Wirkstoff Rilpivirin ist die Janssen-Cilag GmbH.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat eine Nutzenbewertung A18-34 zum 13.09.2018 vorgenommen [1].</p> <p>Im Folgenden wird zu der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung genommen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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)
S. 43	<p>Bedeutung einer individuellen antiretroviralen Therapie in der Versorgungspraxis</p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>„Es ist dennoch fraglich, inwiefern eine Umstellung einer ART ohne medizinische Notwendigkeit praxisrelevant und medizinisch sinnvoll ist. In der Versorgungspraxis ist ein Therapiewechsel insbesondere bei virologischem Versagen oder auch beim Auftreten von Nebenwirkungen notwendig, also wenn eine Umstellungsindikation vorliegt. Ein Therapiewechsel kann mit Nachteilen für die Patientinnen und Patienten verbunden sein. Beispiele hierfür sind das Neuauftreten oder eine Zunahme der Häufigkeit oder des Schweregrads von Nebenwirkungen oder ein möglicher Verlust des virologischen Ansprechens.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zu Juluca® stellt das IQWiG heraus, dass ein Therapiewechsel in der antiretroviralen HIV Therapie insbesondere bei virologischem Versagen oder auch beim Auftreten</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-</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>von Nebenwirkungen erfolgt [1]. Vor diesem Hintergrund führt das IQWiG als zweckmäßige Vergleichstherapie für Juluca® die individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen auf – mit dem Hinweis, dass für Patientinnen und Patienten ohne einen der oben genannten medizinischen Umstellungsgründe „im Vergleichsarm die bisherige Therapie fortzuführen wäre“.</p> <p>Damit erfolgt abhängig von dem Umstellungsgrund eine Unterteilung der Patienten in zwei Teilpopulationen mit unterschiedlicher zVT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit medizinischem Umstellungsgrund dient die individuelle ART unter Berücksichtigung der Patientenhistorie als zVT und sieht damit notwendig einen Therapiewechsel gegenüber dem vorbestehenden Therapieregime vor • Für Patienten ohne medizinischen Umstellungsgrund wird als zVT die Fortführung der bisherigen Therapie definiert. <p>Das IQWiG zieht für die Teilpopulation ohne medizinischen Umstellungsgrund die Praxisrelevanz eines Therapiewechsels grundsätzlich in Zweifel und bezieht sich dabei auf die deutsch-österreichischen Leitlinien und einschlägige Fachliteratur.</p>	<p>1 und SWORD-2 mit identischem Design herangezogen.</p> <p>In den Studien wurden überwiegend Patienten eingeschlossen, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) der bestehenden Vortherapie vorlag.</p> <p>Somit entspricht für diese Patientinnen und Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studien SWORD-1 und SWORD-2 der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der Studien SWORD-1 und SWORD-2 können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</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>Die Janssen-Cilag GmbH vertritt die Ansicht, dass ein ärztlich empfohlener Wechsel der antiretroviralen Therapie einem zielgerichteten Zweck folgt.</p> <p>So geben die Leitlinien für therapieerfahrene Patienten folgende Gründe für die Umstellung einer antiretroviralen Therapie an:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nicht zu tolerierende Nebenwirkungen oder Toxizitäten [2], [3], [4] 2. Vereinfachung des Therapieschemas zur Verbesserung der Adhärenz und Lebensqualität und zur Minimalisierung der Toxizität [2], [4] 3. Neu aufgetretene Komorbiditäten (z.B. virale Hepatitis, Nierenversagen, etc.) und hohes Alter [3], [4] 4. Vermeidung von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln [4] 5. Besondere Lebenssituationen (z.B. Partnerschaft, Kinderwunsch, Schwangerschaft) [2], [4] <p>Aus dieser Zusammenstellung wird deutlich, dass es vielfältige Gründe für die Umstellung einer antiretroviralen Therapie gibt, die z.T. medizinische und z.T. nicht medizinische Ursachen aufweisen.</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>Ebenso ist in der Versorgungspraxis von häufigen Therapiewechseln auszugehen:</p> <p>In der Beobachtungsstudie PROPHET wurde die Häufigkeit der Umstellung des erst gewählten Therapieregimes bei zunächst therapienaiven Patienten erfasst. Als Umstellung wurden Patienten mit mindestens einem Wechsel des NRTI-Backbone und/ oder des dritten Wirkstoffes oder der Medikamentenklasse des dritten Wirkstoffes berücksichtigt. Dabei wurden auch die Gründe für den Therapiewechsel erfasst: Bei Therapiewechseln für den dritten Wirkstoff lagen in mehr als der Hälfte der Fälle andere Gründe vor, als Nebenwirkungen, virologisches Versagen oder Resistenzbildung. [5]</p> <p>Aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH erscheint in der Versorgungspraxis die Differenzierung nach medizinischem oder auch nicht-medizinischem Anlass für einen Therapiewechsel weniger vordringlich zu sein. Jedoch liegt aus Sicht des jeweils behandelnden Arztes immer ein zielgerichteter Zweck für den Therapiewechsel vor. So legt Herr Dr. Christensen, als ein HIV-behandelnder Arzt in einem anderen G-BA Verfahren für ein Medikament zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten in der Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses dar, dass in der Versorgungspraxis Therapiewechseln grundsätzlich nur nach sorgfältiger Prüfung des Einzelfalles vorgenommen werden: „... Vielmehr gibt es im Grunde genommen keine Situation, in der ein</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>Patient eine neue andere Therapie bekommt, ohne dass eine Umstellungsindikation existiert, wie auch immer sie geartet ist.“ [6]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zusammenfassend kann aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH festgehalten werden, dass in den Leitlinien bei der Darstellung von Gründen für eine Umstellung der HIV Therapie auf eine Differenzierung nach medizinischem und nicht-medizinischem Umstellungsgrund verzichtet wird.</p> <p>Aus Beobachtungsstudien heraus lässt sich entnehmen, dass Therapiewechsel in der Versorgungspraxis häufig vorkommen und von den HIV-behandelnden Ärzten in der patientenindividuellen Lebenssituation - nur nach sorgfältigem Abwägen der jeweiligen Umstellungsgründe - vorgenommen werden. Vor diesem Hintergrund erscheint eine trennscharfe Unterscheidung von Patienten mit und ohne medizinischem Umstellungsgrund schwierig und für die Gegebenheiten in der Versorgungspraxis nicht repräsentativ zu sein.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. 2018. Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 663. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2466/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dolutegravir-Rilpivirin-D-362.pdf, abgerufen am: 28.09.2018.
2. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG). 2017. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF 055-001, Version 7 vom 29.11.2017. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>, abgerufen am: 28.09.2018.
3. BHIVA. 2016. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). Verfügbar unter: <https://www.bhiva.org/hiv-1-treatment-guidelines>, abgerufen am: 8.10.2018.
4. EACS (European AIDS Clinical Society). 2017. EACS-Leitlinien. Version 9.0. Verfügbar unter: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf, abgerufen am: 28.09.2017.
5. Postel, N. 2017. Initiale ART bei HIV-Infizierten in Deutschland: Dauerhaftigkeit verschiedener Regime. DÖAK 2017 #237. 17.06.2017. Verfügbar unter: http://www.dagnae.de/wp-content/uploads/2016/04/Prophet_D%C3%96AK2017_Postel_v1.2_FINAL.pdf, abgerufen am: 8.10.2018.
6. G-BA. 2018. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Darunavir Kombi, Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-318/2018_02_05_Wortprotokoll_Darunavir_D-321.pdf, abgerufen am: 8.10.2018.

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.10.2018
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.09.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®) von ViV Healthcare GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Dolutegravir/Rilpivirin ist zugelassen für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen.</p> <p>Der G-BA hat eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Insgesamt sieht das IQWiG für Patienten ohne Umstellungsindikation einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Für Patienten mit Umstellungsindikation ist laut IQWiG der Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde und den Vorgaben der AM-NutzenV</p> <p>Die Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen bei Patienten ohne Umstellungsindikation widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde und den Vorgaben der AM-NutzenV.</p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudien SWORD-1 und SWORD-2. Damit verstößt die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Hinweis auf einen geringeren Nutzen) gegen die Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht.</p> <p>Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>feststellen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch 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.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapie-erfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patienten-gruppe 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 Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
<p>Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunktes „HIV Treatment Satisfaction Questionnaire“ (HIVTSQ) sind zu berücksichtigen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dem Dossier des Herstellers ist zu entnehmen, dass anhand des Endpunktes „HIV Treatment Satisfaction Questionnaire“ (HIVTSQ) sich eine statistisch signifikante Verbesserung der therapiebezogenen Patientenzufriedenheit für Dolutegravir/Rilpivirin ergibt. Das IQWiG schließt diese Ergebnisse aus seiner Bewertung aus, da nach Angaben des IQWiG die Patientenzufriedenheit angeblich <i>„kein patientenrelevanter Endpunkt im Kontext der frühen Nutzenbewertung“</i> sein soll.</p> <p>Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Die therapiebezogene Patientenzufriedenheit ist ein unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkt und ist folglich in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Gemäß den Vorgaben nach § 5 Abs. 5 in Verbindung mit §2 Abs. 3 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen anhand der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte bzw. der patientenrelevanten therapeutischen Effekte festgestellt. Die Patientenzufriedenheit wird dabei nicht als patientenrelevanter Endpunkt ausgeschlossen. Ein Ausschluss des Endpunktes mit dem Verweis auf den Kontext der frühen Nutzenbewertung ist daher nicht gerechtfertigt.</p> <p>Auch gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 5.0) wird im Abschnitt 3.1.1 zur Definition des patientenrelevanten medizinischen Nutzens kann die Patientenzufriedenheit im Rahmen einer Nutzenbewertung ergänzend einbezogen werden. Auch im Abschnitt 3.2.4 wird die patientenberichtete Behandlungszufriedenheit als möglicher relevanter</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenberichteter Endpunkte (Patient-reported Outcomes [PROs]) beschrieben.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „HIV Treatment Satisfaction Questionnaire“ (HIV-TSQ) sollten vom G-BA daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Datum	08.10.2018
Stellungnahme zu	IQWiG-Bericht Nr. 663 vom 13.09.2018 Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) – 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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DAIG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Die Kombination Dolutegravir + Rilpivirin ist für HIV-Spezialisten als neues Therapieprinzip einer sog. „2-fach Behandlung“ der HIV-Infektion interessant. Im Gegensatz zur regelhaften antiretroviralen 3-fach Kombinationstherapie, für die es umfassende Daten zur Wirksamkeit gibt und die seit 1996 als „Paradigma“ der HIV-Medizin gilt, versuchen 2-fach Kombinationen potentielle Langzeitnebenwirkungen zu verhindern. Das soll durch Weglassen antiretroviraler Medikamente, wie z.B. der Nukleosidanaloga Abacavir oder Tenofoviridisoproxilfumarat, gelingen, ohne jedoch die antiretrovirale Wirksamkeit der Therapie zu gefährden. Die potentiellen Vorteile des Weglassens der Nukleosidanaloga sind in den Phase III Studien durch klinische Endpunkte kaum zu belegen (Frakturen durch Osteopenie/Osteoprose oder Myokardinfarkte), da es um kumulative Langzeittoxizitäten, für die es keine unumstrittenen Surrogatparameter für kürzere Beobachtungszeiten gibt.</p> <p>Dolutegravir und Rilpivirin haben sich in kontrollierten Studien und im klinischen Alltag als sehr gut verträglich erwiesen, ihre Kombination ist aufgrund virologischer Gesichtspunkte nicht unbegründet. Beide Substanzen seit einigen Jahren verfügbar, das Nebenwirkungsprofil für viele Ärzte relativ gut beschreibbar. Der Eindruck guter Verträglichkeit wurde auch in früheren Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht widerlegt.</p> <p>Von den nicht wenigen im Bereich der HIV-Medizin relevanten Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde durch das IQWiG in bisher nur vier Verfahren ein Beleg oder Hinweis für einen</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der</p>

Stellungnehmer: DAIG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen unterschiedlichen Ausmaßes für bestimmte Patientengruppen identifiziert. In zwei der vier Verfahren war Rilpivirin als Einzelsubstanz oder in der Fixdosiskombination Gegenstand des Verfahrens, in den beiden anderen Verfahren war es Dolutegravir als Einzelsubstanz oder in der Fixdosiskombination.</p> <p>Wenn also, wie im vorliegenden Verfahren, die einzigen beiden Substanzen mit einem attestierten Zusatznutzen kombiniert werden, könnte bei oberflächlicher Betrachtung daraus die Erwartung erwachsen, dass ein für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung besonders „widerstandsfähiges“ Produkt entstünde, dass eine gute Chance auf einen Zusatznutzen haben könnte. Das Ergebnis des IQWiG-Gutachtens im aktuellen Verfahren zeigt jedoch, dass diese Erwartungen unbegründet sind.</p> <p>Die Ursachen liegen, wie so oft, im Detail (therapie-naive versus vorbehandelte Patienten) und u.a. in den sich verändernden Rahmenbedingungen. Die Evaluation von Rilpivirin als Einzelsubstanz im Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erfolgte zunächst für therapie-naive Patienten (IQWiG-Berichte – Nr. 136, Addendum zum Auftrag A12-02 (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir), IQWiG-Berichte – Nr. 127, Rilpivirin). Dort konnten hinsichtlich der Endpunkte „Viruslastabsenkung“ und unerwünschter „neurologische Ereignisse“ positive Ergebnisse in Abgrenzung zur Vergleichstherapie gefunden werden. Später konnte Rilpivirin im Verfahren anlässlich seines neuen Indikationsgebiets bei vorbehandelten Patienten keinen Zusatznutzen erzielen (IQWiG-Berichte – Nr. 216).</p> <p>Für das Dolutegravir ist die Vorgeschichte noch etwas diffiziler. Bei therapie-naiven Patienten fand sich für die Einzelsubstanz ein Zusatznutzen hinsichtlich des virologischen Ansprechens. Außerdem ergaben sich Vorteile von Dolutegravir u.a. für unerwünschten</p>	<p>Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin feststellen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch 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.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapie-erfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patienten-gruppe 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 Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: DAIG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereignisse (UEs), wie „Erkrankungen des Nervensystems“ und „psychiatrische Erkrankungen“. Bei vorbehandelten Erwachsene, allerdings nur denen, für die eine Behandlung mit einem Integraseinhibitor angezeigt ist, fand sich der Hinweis auf einen Zusatznutzen in den Endpunktkategorien „schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen“ (Ausmaß: gering) und „nicht-schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen“ (Ausmaß: gering) (siehe Dossierbewertung A14-08, Dolutegravir). Keine Unterschiede ergaben sich dort für UEs „Erkrankungen des Nervensystems“ und „psychiatrische Erkrankungen“.</p> <p>Im Verfahren um die Fixdosiskombination bestehend aus Abacavir, Lamivudin und Dolutegravir (Dossierbewertung A14-34) wurde aufgrund fehlender Datenlage für vorbehandelte Patienten kein Zusatznutzen konstatiert.</p> <p>Zusammengefasst bedeutet das, dass die Substanzen Dolutegravir und Rilpivirin bei vorbehandelten Patienten keinen bzw. auf UEs nur schwer auf Organbereiche zu spezifizierenden Vorteil hatten. Unter Berücksichtigung der therapie-naiven Patienten der Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die jeweiligen Substanzen ließe eventuell für die Bereiche „Erkrankungen des Nervensystems“ und „psychiatrische Erkrankungen“ ein <i>positives</i> Profil konstatieren. Diese Unterschiede hängen aber nicht zuletzt von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, die damals Efavirenz enthielt und dadurch von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen geprägt war. Die Vergleichstherapie war also in verschiedener Hinsicht „zweckmäßig“, u.a. auch um Verbesserungen zu zeigen.</p> <p>Im IQWiG Gutachten werden nun unter den spezifischen UE u.a. „Erkrankungen des Nervensystems“ und „psychiatrische Erkrankungen“ identifiziert, für die sich durch DTG/RPV ein Hinweis für einen <i>höheren</i></p>	

Stellungnehmer: DAIG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Schaden</i> im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie ergibt. Diese Assoziation ist in Anbetracht der o.g. Ergebnisse überraschend, aber wohl auch der Vergleichstherapie „geschadet“. Wir nehmen zu Kenntnis, dass die IQWiG Gutachten vorheriger Nutzenbewertung dem HIV-Spezialisten für seinen klinischen Alltag deutlich andere Signale bei der Abgrenzung der Nebenwirkungsprofile der beiden Substanzen gegeben haben, als die jetzt vorliegenden Interpretationen des IQWiG-Gutachtens zur Substanzkombination Dolutegravir+Rilpivirin. Andererseits wird in der wissenschaftlichen Literatur aufgrund von retrospektiven Querschnittsuntersuchungen seit geraumer Zeit eine Assoziation von Dolutegravir mit „neuro-psychiatrischen“ Nebenwirkungen diskutiert [1-5]. Diese Daten sind aber für das IQWiG erwartungsgemäß von geringerer Relevanz als für wissenschaftliche Fachgesellschaften</p> <p>Die negativen Signale für „gastrointestinale Nebenwirkungen“ oder „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (letztere nur bei Patienten mit CD4-Zellzahlen >500 Zellen /μl) sind ebenfalls überraschend für diese seit Jahren in der alltäglichen klinischen Anwendung befindlichen Substanzen. Es drängt sich der Verdacht auf, dass die höhere Rate an spezifischen UEs nicht zuletzt aus der geringen Wechselnotwendigkeit der Therapie und der fehlenden Verblindung der Studie zu erklären ist. Eine gewisse Relevanz erhalten diese Ergebnisse aber dennoch auf Ebene der Therapieabbruchraten, die für DTG/RPV ungünstiger sind. Demgegenüber reichen die Unterschiede nicht, um auch zu messbaren Effekten in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu führen.</p> <p>Die spezifischen UEs in den SWORD Studien, die sich zwischen den Therapiearmen unterschieden, waren mit Grad 1-2 nicht schwerwiegend. Über die Dauer finden sich keine Angaben. Dennoch</p>	

Stellungnehmer: DAIG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sprechen die vorgelegten Daten in der Summe eher dafür, dass HIV-Expertinnen und -Experten die Fixdosiskombination DTG/RPV nur für selektive Patienten als wertvolle Therapieoption berücksichtigen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Elliot ER, Wang X, Singh S, Simmons B, Vera JH, Miller RF, Fitzpatrick C, Moyle G, McClure M, Boffito M. Increased dolutegravir peak concentrations in people living with HIV aged 60 and over and analysis of sleep quality and cognition. *Clin Infect Dis*. 2018 May 16. doi: 10.1093/cid/ciy426.
2. Elzi L, Erb S, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, Vernazza P, Günthard H, Bernasconi E, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study Group. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. *AIDS*. 2017 Aug 24;31(13):1853-1858.
3. Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, Blanch J, Marcos MA, Lonca M, Martinez-Rebollar M, Laguno M, Tricas A, Rodriguez A, Mallolas J, Gatell JM, Martinez E. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jun 1;72(6):1752-1759.
4. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, Wyen C. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 2017 Jan;18(1):56-63.
5. de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Oryszczyn JE, Dorama W, Moha DA, Brinkman K. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS*. 2016 Nov 28;30(18):2831-2834.

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

Datum	08.10.2018
Stellungnahme zu	Juluca® (Dolutegravir/Rilpvirin)
Stellungnahme von	<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 fixe Wirkstoffkombination Dolutegravir (DTG)/Rilpivirin (RPV) (Juluca®) ist das erste antiretroviral wirksame Medikament – bestehend aus nur zwei Wirkstoffen –, welches für Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen, zugelassen ist. Es handelt sich also um eine Möglichkeit einer „Erhaltungstherapie“ bei bereits erfolgreich antiretroviral vorbehandelten Patientinnen und Patienten in Form eines „single tablet regimen“ (STR), also als tägliche Einmalgabe einer einzigen Tablette.</p> <p>Die Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion bemerken dazu: „Bei Patienten mit länger bestehender Virussuppression (<50 HIV-RNA-Kopien/mL über mindestens 6-12 Monate), ohne vorheriges Therapieversagen, ohne Resistenzen und ohne Hepatitis-B-Infektion wurde in diesen Studien eine Aufrechterhaltung der Virussuppression beobachtet. Umstellungen auf duale Regime kommen insbesondere bei Nukleosidanaloga-Toxizität in Frage.“ (1)</p> <p>In seiner Nutzenbewertung vom 13.09.2018 sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für DTG/RPV bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen, für Patienten mit Umstellungsindikation hingegen aufgrund fehlender Daten einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</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>Bewertung der dagnä:</p> <p>Mit der Kombination aus Dolutegravir/Rilpivirin ist eine innovative HIV-Therapie (ART) und neuartige Therapiestrategie verfügbar: Erstmals in der HIV-Therapiegeschichte ist nun eine hocheffektive und gut verträgliche Therapie ohne Nukleo(t)sidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und ohne Protease Inhibitoren (PIs) mit einer Kombination aus zwei statt der üblichen drei Substanzen möglich. Die NRTIs sind seit Zulassung 1991 bis heute Bestandteil einer jeden in Deutschland empfohlenen HIV Therapie (1). Viele der älteren NRTIs sind insbesondere aufgrund einer erhöhten Toxizität nicht mehr leitliniengerecht (1). Ebenso ist mittlerweile nur noch ein einziger PI in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien empfohlen – in den US amerikanischen Leitlinien werden Integrasehemmer bevorzugt eingesetzt (2).</p> <p>Die Zweifach-Therapie DTG/RPV ist die erste Therapie, die bei einem definierten Therapiewechsel eine den modernen Dreifach-Kombinationen vergleichbare Wirksamkeit zeigen konnte. Hier liegt aus Sicht der dagnä der Mehrwert der Kombination DTG/RPV. Vorbehandelte Patienten mit einer Umstellungsindikation, die unter Nebenwirkungen der NRTIs leiden oder Unverträglichkeiten aufweisen, können von der Kombination DTG/RPV profitieren. Somit zeigt sich in der vorliegenden Bewertung eine wiederkehrendes Dilemma: Randomisierte Therapieumstellungsstudien asymptomatischer HIV-Patienten unter erfolgreicher und verträglicher Therapie sind in der Bewertung stets mit einem systematischen Fehler behaftet (3). Zu Zeiten vergleichsweise toxischer HIV-Therapien und mangelnder Therapieoptionen hat es durchaus randomisierte Therapieumstellungsstudien gegeben, in denen Patienten mit UAW ein experimentelles Therapieregime erhalten haben oder auf ihrem schlecht</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir/Rilpivirin wurden die beiden offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien SWORD-1 und SWORD-2 vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien SWORD-1 und SWORD-2 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In beiden Studien fand keine Erhebung der Lebensqualität statt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Eine klinische Relevanz dieses Unterschiedes kann nicht abgeleitet werden.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen, auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dolutegravir/Rilpivirin</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>verträglichen Regime geblieben sind (diskutiert in 3, 6, 7). Die moderne ART ist aber so effektiv, dass primäre Endpunkte bisheriger Studien (virologische Effektivität, Überleben oder Krankheitsprogression) heute nur eine untergeordnete Rolle spielen (5). Subjektiv von dem Patienten und dem behandelnden Arzt eingeschätzte sekundäre Endpunkte wie die Lebensqualität und die Rate vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UEs oder auch UAW) sind folglich in den Vordergrund getreten und entscheiden nun über die Bewertung. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass ein Patient nach im Durchschnitt vier Jahren (Tabelle 8, Seite 15 der IQWiG-Dossierbewertung) einer erfolgreichen und subjektiv verträglichen Therapie plötzlich innerhalb der hier untersuchten 48 Wochen nach einer für den Patienten ereignislosen Randomisierung über eine größere Zahl neuer UAW berichtet. Somit ist von vorneherein vielmehr zu erwarten, dass die Rate UAW in der Umstellungsgruppe beider hier zur Bewertung herangezogener Studien (SWORD-1 und -2) im Vergleich zu den Patienten auf der verbliebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie höher liegt. Die Rate der UAW entspricht hier den vorherigen Studien mit den jeweiligen Einzelsubstanzen und war genauso vorhersehbar. So traten Hautexantheme bei Gabe von RPV mit 2NRTI in den ECHO- und THRIVE-Studien bei 3% der Patienten – und damit signifikant seltener als bei einer Kombination von Efavirenz mit 2NRTI – auf (4); bei Gabe von RPV mit DTG in den SWORD 1- und 2-Studien bei 2%. Warum diese UAW nur bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 500/μl signifikant häufiger im DTG/RPV-Behandlungsarm auftrat, lässt sich – da in bisherigen klinischen Studien mit RPV und DTG so nicht aufgetreten – wissenschaftlich nicht fundiert erklären. Festzuhalten ist, dass die meisten der UAW leichtgradig waren, sich in der Praxis gut beherrschen lassen und keine dauerhafte Gefährdung für das Wohl des Patienten darstellen. Dennoch findet im klinischen Alltag bei einer</p>	<p>feststellen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch 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.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapie-erfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patienten-gruppe 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 Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</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>geplanten Therapieumstellung immer auch eine Abwägung von Nutzen und Risiken für den Patienten statt (5).</p> <p>Unter der System Organ Klasse (SOC) „psychiatrische Erkrankungen“ (Tabelle 22, Seite 73 der IQWiG-Dossierbewertung) sind Kopfschmerz, Schlaflosigkeit und Schwindel zusammengefasst. Die Rate ist im Studienarm höher. Diese UAW sind bekannt, traten temporär auf und waren auch bei anderen HIV Medikamenten (wie Symtuza®) in vergangenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung feststellbar und Gegenstand von Diskussionen in der mündlichen Anhörung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Insgesamt führten sie bei 2% der Patienten zum Abbruch der experimentellen Therapie bei fehlender Umstellungsindikation (Tabelle 24, Seite 75 der IQWiG-Dossierbewertung).</p> <p>Eine klinisch/praktische Einordnung scheint auch bezüglich der gering höheren Rate von „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ im Studienarm geboten. DTG/RPV kann nur sehr eingeschränkt mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) eingesetzt werden. PPI sind frei verkäuflich und werden bei gastritischen Beschwerden und einem Säurereflux (Dyspetische Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, gastroösophagealer Reflux) eingesetzt. Patienten mit diesen Beschwerden und der Notwendigkeit einer Therapie mit einem PPI sind für den Einsatz von DTG/RPV nicht geeignet. Genau diese Beschwerden werden u. a. in der DTG/RPV-Behandlungsgruppe berichtet und könnten alleine schon durch das Weglassen der PPI mit Studieneinschluss bedingt sein. Patientenbefragungen im Rahmen der DTG/RPV-Studien zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zum Befinden aufgrund möglicher Beschwerden (HIV-SI = Symptom Bother Score) zeigten zudem die gute Zufriedenheit der Patienten, die mit DTG/RPV behandelt wurden. Auch im bisherigen Praxisalltag sind</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>keine im Vergleich zu anderen HIV-Therapieregimen gehäuft auftretenden Nebenwirkungen bekannt geworden. Unklar bleibt der dagnä zudem, warum, abgesehen von „psychiatrischen Erkrankungen“, sich signifikante Unterschiede in den UAW nur in der SWORD 1-Studie – nicht aber in der SWORD 2-Studie, welche in Studiendesign und Patientencharakteristika identisch ist – gezeigt haben.</p> <p>Zusammengefasst: Aus Sicht der dagnä ist die Fixkombination Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca®) eine wichtige, einfache Bereicherung der HIV-Therapie.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

1. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Stand November 2017. <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
3. Carr A, Hoy J, Pozniak A. The ethics of switch/simplify in antiretroviral trials: non-inferior or just inferior? *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001240.
4. Cohen CJ et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naive HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 May 1;60(1):33-42.
5. M. Bickel, C. Hoffmann, E. Wolf, C. Wyen, C. Spinner, C. Koegl, et al. for the PROPHET study group. Durability of first-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: 12-month results from the PROPHET study [PE 9/44]. 16th European AIDS Conference (EACS), Oct 25-27, 2017, Milan, Italy.
6. Carr A, Hudson J, Chuah J, Mallal S, Law M et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomised, multicentre, open-label study. *AIDS* 15: 1811-1822.
7. Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 25: 65–71.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Dolutegravir/Rilpivirin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Oktober 2018

von 13.56 Uhr bis 15.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld
Frau Dr. Görner

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

Herr Dr. Hindermann
Herr Dr. Meyer-Bunsen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH**:

Herr Dr. Gladbach
Frau Dr. Steck

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

Herr Dr. Dr. Banik
Frau Faßbender
Herr Dr. Ingenhaag
Herr Dr. Lüftenegger

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

Herr Prof. Dr. Stoll

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 (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:56 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, mündliche Anhörung Fixkombination Dolutegravir/Rilpivirin. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. September 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, der für das Produkt verantwortlich ist – das ist hier ViiV Healthcare –, zum anderen die Deutsche AIDS-Gesellschaft, dann die dagnä, Gilead Sciences GmbH, MSD Sharp & Dohme, Janssen-Cilag GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder die übliche Übung machen und die Anwesenheit für das Protokoll feststellen: Für den pharmazeutischen Unternehmer ViiV Healthcare müssten Herr Dr. Dr. Banik, Frau Faßbender, Herr Dr. Ingenhaag und Herr Dr. Lüftenegger hier sein – jawohl. Dann müsste für die Deutsche AIDS-Gesellschaft Herr Professor Dr. Stoll da sein – jawohl –, für die dagnä Herr Dr. Christensen – jawohl –, dann für Gilead Frau Dransfeld und Frau Dr. Görner – ja – und für MSD Herr Dr. Gladbach und Frau Dr. Steck – jawohl. Sie haben den Platz gewechselt. Für den vfa sitzen Herr Rasch und Herr Werner immer noch auf den gleichen Plätzen. Ist jetzt noch jemand da, der noch nicht aufgerufen worden ist? – Wen haben wir da noch? – Herr Dr. Meyer-Bunsen von Janssen. Dann haben wir sie alle. Herzlich willkommen!

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Das heißt, wir bitten darum, dass Sie jeweils, bevor Sie das Wort ergreifen, das entsendende Unternehmen oder die wissenschaftliche Fachgesellschaft und Ihren Namen nennen.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG einleitend darzustellen. Danach würde ich gerne auf alle Fälle in der weiteren mündlichen Anhörung mit den Klinikern über folgende Frage sprechen: Wie schätzen Sie das Sicherheitsprofil dieser Kombination im Vergleich zu den Monosubstanzen im Einzeleinsatz ein, auch im Vergleich zur Dreierkombination? In der hier vorliegenden IQWiG-Bewertung haben wir bei vier spezifischen unerwünschten Ereignissen ein doch höheres Schadenspotenzial, das jedenfalls das IQWiG sieht. Dann sollten wir uns auch über die Frage unterhalten: Was ist der Stellenwert der jetzt in Rede stehenden Zweifachkombination für die Versorgung im Vergleich zu den etablierten Dreifachkombinationen? Gibt es da einen Medical Need oder einen Mehrwert? Das ist aber selbstverständlich nicht abschließend. – Zunächst einmal spricht der pharmazeutische Unternehmer. Wer möchte das machen? – Herr Ingenhaag, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns, dass wir die Gelegenheit des direkten Austausches mit Ihnen zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin bzw. Juluca für vorbehandelte Erwachsene haben. Wir hoffen, dass wir nachfolgend auf Ihre Punkte eingehen, um in dem Bewertungsverfahren zu einer sachgerechten Beurteilung zu gelangen. Als Erstes möchte ich jedoch ergänzend das ViiV-Team vorstellen und würde dann an Herrn Dr. Lüftenegger übergeben, der die genannten Punkte en détail aufgreift.

Für ViiV Healthcare, das wurde eben erwähnt, sind neben mir als Leiter des Bereiches Marktzugang Frau Faßbender ebenfalls für den Bereich Marktzugang, Herr Dr. Lüftenegger für den Bereich Medizin und Herr Dr. Dr. Banik für den Bereich Biometrie und Epidemiologie anwesend.

Juluca ist das erste Two-Drug-Regiment, so nennen wir es, also die erste komplette HIV-Therapie mit nur zwei Wirkstoffen. Wir als ViiV sind davon überzeugt, dass substanzreduzierte Regime in der HIV-Therapie die Zukunft darstellen und haben dies auch zur Unternehmensstrategie gemacht. Wir investieren daher viel in Forschung und Entwicklung, um auch über Juluca hinaus neue Therapieansätze mit nur zwei Substanzen zu entwickeln.

Zu den Details der frühen Nutzenbewertung von Juluca, der Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin, würde ich nun an meinen Kollegen Dr. Lüftenegger übergeben, falls das für Sie, Herr Professor Hecken, in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl. – Bitte schön, Herr Dr. Lüftenegger.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des G-BA! In den folgenden Minuten werde ich auf drei wesentliche Punkte eingehen, auf den medizinischen Bedarf in der HIV-Therapie und die Rolle von Two-Drug-Regiments, auf die SWORD-Studie und die Rolle des Verzerrungspotenzials sowie die positiven und negativen Effekte und auf die Aussage zum Zusatznutzen. Beginnen werde ich mit dem medizinischen Bedarf in der HIV-Therapie und der Rationale für Two-Drug-Regiments.

Was ist das Hauptziel einer HIV-Therapie? Das Hauptziel ist seit jeher die dauerhafte Virussuppression bei möglichst minimaler Toxizität und minimaler Belastung des Patienten. Bis Mitte der 90er-Jahre wurde das nur bedingt erreicht. 1995 wurde dann die bis heute in den meisten relevanten Leitlinien empfohlene klassische Triple-Therapie geboren. Diese Triple-Therapie ermöglichte erstmalig die dauerhafte Virussuppression. Dennoch gibt es in der HIV-Community seit vielen Jahren Bestrebungen, die Medikamentenexposition gegenüber antiretroviralen Substanzen zu reduzieren, beispielsweise von drei oder vier Substanzen auf nur noch zwei. Das ist heute erstmals, im Gegensatz zu den 90er-Jahren, durch die Verfügbarkeit immer besser wirksamer antiviraler Medikamente möglich.

Dass Regime mit nur zwei Substanzen untersucht wurden, war anfänglich eher aus der Not heraus geboren, beispielsweise durch aufgetretene Unverträglichkeiten oder Resistenzen. Heute verfügbare Wirkstoffe wie Dolutegravir ermöglichen es aber, solche Ansätze für die breite Anwendung zu entwickeln und die HIV-Therapie mit Two-Drug-Regiments neu zu definieren. Das liegt vor allem an der hohen Wirksamkeit und der hohen Resistenzbarriere moderner antiviraler Substanzen.

Es stellt sich also heute die Frage, warum ein Patient mehr Substanzen einnehmen sollte als zum Erreichen der Virussuppression nötig. Zu dieser Frage gibt es eine Reihe von Hintergründen, die sich auch im Versorgungsalltag widerspiegeln. Wir sehen auch in Deutschland eine zunehmend alternde HIV-Population. Circa 50 Prozent sind 45 Jahre und älter, und die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten gleicht der der Allgemeinbevölkerung. Das bedeutet zum einen, dass eine HIV-Therapie über Jahrzehnte eingenommen wird; eine Reduktion der kumulativen Substanzexposition erscheint daher als wünschenswert. Zum anderen bedeutet dies aber auch, dass es bei älteren HIV-Infizierten vermehrt zu

behandlungsbedürftigen altersbedingten Komorbiditäten kommen kann, und als Folge steigt das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen.

Darüber hinaus besteht der Bedarf, Langzeittoxizitäten zu vermeiden. Eine globale Umfrage bei HIV-Patienten bestätigt diesen Bedarf auch aus Patientensicht. Die Umfrage hat ergeben, dass die Vermeidung von Langzeittoxizitäten von den Betroffenen als der wichtigste Entwicklungsbedarf in der HIV-Therapie eingeschätzt wird. Dieser Punkt deckt sich auch mit den europäischen Leitlinien, die das als explizites Ziel bei der Umstellung der Therapie aufführen. Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass eine erfolgreiche Substanzreduktion in der HIV-Therapie einen für die Versorgung relevanten Vorteil darstellt.

Als Zweites werde ich nun auf die Studienlage und das Verzerrungspotenzial eingehen. Das Ziel der beiden Zulassungsstudien SWORD-1 und SWORD-2 war zu zeigen, dass eine Therapie mit zwei Wirkstoffen genauso wirksam ist wie eine klassische Triple-Therapie. Das Studiendesign wurde dabei mit der FDA und der EMA abgestimmt. Primärer Endpunkt war eine nicht unterlegene Wirksamkeit gegenüber einer Triple-Therapie zu Woche 48. Insgesamt wurden über tausend Patienten in die Studien eingeschlossen, um entweder Dolutegravir oder Rilpivirin zu erhalten oder auf ihrer bestehenden Therapie fortzufahren. Die Nutzenbewertung basiert auf den Daten nach 48 Wochen Behandlung. Die vergleichbare Wirksamkeit, nämlich eine Viruslast von unter 50 Kopien, konnte bei 95 % der Patienten in beiden Armen klar belegt werden. Inzwischen sind bereits erste Ergebnisse der 100-Wochen-Daten der SWORD-Studien veröffentlicht. Hier bestätigt sich die dauerhafte Aufrechterhaltung der viralen Suppression bei weiterhin guter Verträglichkeit.

Beide Studien waren unverblindet, da eine Verblindung auf Patientenebene bei einer fortgeführten Therapie jedweder Kombination logistisch sehr schwer durchführbar ist. Wir wollten hier auch gezielt den Vergleich zu verschiedenen Substanzklassen durchführen, um so möglichst gut die Versorgungssituation widerzuspiegeln. Ein Resultat solcher unverblindeter Studien ist jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, vor allem bei nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dieses Verzerrungspotenzial resultiert aus zwei Aspekten: Zum einen liegt in der SWORD-Studie eine Positivselektion der Patienten im Vergleichsarm vor. Die Patienten mussten gemäß den Einschlusskriterien zuvor für mindestens sechs Monate stabil auf ihrer bisherigen Therapie behandelt worden sein. Hierbei war die mediane Dauer viereinhalb Jahre. Man kann daher davon ausgehen, dass nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die bereits seit längerer Zeit nicht an akuten oder dauerhaften Unverträglichkeiten ihrer Therapie litten und daher das Auftreten solcher Ereignisse während der Studiendauer von vornherein niedriger war als in einer nicht diesbezüglich selektierten Population. Zusätzlich besteht ein Reporting Bias. In den offenen Studien werden für die soeben beschriebenen Patienten im Vergleichsarm unerwünschte Ereignisse sowohl vom Patienten als auch vom Prüfarzt tendenziell seltener berichtet. Das gilt insbesondere für nicht schwerwiegende Ereignisse des Grades 1 und 2.

Hinsichtlich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials stimmt das IQWiG mit unserer Einschätzung überein. Allerdings kommen wir, darauf aufbauend, zu einer anderen Schlussfolgerung bezüglich des Zusatznutzens und sehen im Gegensatz zum IQWiG keinen geringeren Nutzen. In der Gesamtheit liegt also ein dem Studiendesign geschuldetes Verzerrungspotenzial vor. Dies liegt am offenen Switch-Design und einer stabil fortgeführten Vergleichstherapie.

Abschließend komme ich nun zur Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich des Zusatznutzens. Durch das beschriebene Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ergaben sich in beiden Studien Signale bei unerwünschten Ereignissen zuungunsten von Dolutegravir oder Rilpivirin. Das sind auch die Kritikpunkte des IQWiG, jeweils zu klären, inwiefern diese klinisch relevant sind. Schaut man sich zunächst die Abbruchrate aufgrund jeglicher unerwünschter Ereignisse an, zeigt sich eine Rate von 4 % im Vergleich zu 1 % in der zVT. Wir sprechen hier also von 21 aus 513 Patienten. Hierbei war die Hälfte der Abbruchgründe Grad 1 oder 2. Diese Rate von 4 % ist aus unserer Sicht ein guter Wert für eine Switch-Studie, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Mehrheit der Patienten zwei für sie neue Substanzen eingenommen hat und dass alle Patienten eine komplett neue Therapie erhalten haben. Der Unterschied der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur zVT ist unseres Erachtens dem Studiendesign geschuldet und lässt daher nicht die Ableitung eines geringeren Nutzens für Dolutegravir und Rilpivirin zu.

Schaut man sich weiterhin die unerwünschten Ereignisse auf der Ebene der Organsysteme an, zeigen sich überwiegend unerwünschte Ereignisse von Grad 1 und 2, nämlich deutlich über 90 %. Dies trifft ganz ausgeprägt für die in der Nutzenbewertung diskutierten unerwünschten Ereignisse des Gastrointestinaltraktes, des Nervensystems, der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie den psychiatrischen Erkrankungen zu, bei denen die Ergebnisse auch nicht in beiden Studien vergleichbar waren. Die Studienergebnisse zum Sicherheitsprofil von Juluca bestätigen die bereits von den in der Praxis bewährten und gut beschriebenen Einzelsubstanzen Dolutegravir und Rilpivirin bekannten Eigenschaften. Hier zeigen sich – das ist ein wichtiger Punkt – keine neuen oder additiven Risiken im Vergleich zu den Einzelsubstanzen. Das bestätigt auch der CHMP in seinem Assessment Report und bescheinigt Juluca ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Im Folgenden werde ich auf die positiven Effekte in den Studien zu sprechen kommen. Wie eingangs bereits erwähnt, geht es bei Two-drug-Regiments um die Minimierung potenzieller langfristiger Auswirkungen einer ART. Neben akuten Unverträglichkeiten, auf die man schnell reagieren kann, können sich substanzvermittelte Toxizitäten auch erst nach vielen Jahren oder Jahrzehnten manifestieren. Natürlich wissen wir, dass so etwas nicht in einer Studie mit einem primären Endpunkt zu Woche 48 abgebildet werden kann. Aufgrund der Verfügbarkeit hochwirksamer und gut verträglicher Medikamente werden aber heute andere Aspekte einer Therapie immer wichtiger. Hierbei rückt der Patient und dessen Lebensqualität immer mehr in das Zentrum der Bemühungen; denn um den Patienten geht es ja schließlich. Aus diesem Grund, nämlich wegen des patientenrelevanten Nutzens, haben wir im Rahmen der SWORD-Studien die Patienten auch direkt zur Therapie befragt. Hierbei zeigten sich für Dolutegravir und Rilpivirin signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität. Im Symptom Count Score wurden tendenziell weniger Symptome berichtet. Darüber hinaus wurde eine signifikante Verbesserung im Symptom Bother Score erreicht, das heißt, die Patienten gaben an, unter Dolutegravir und Rilpivirin weniger von ihren Symptomen beeinträchtigt zu sein. Zusätzlich zeigt sich im HIV-Treatment-Satisfaction-Questionnaire eine signifikante Verbesserung in der Patientenzufriedenheit im Vergleich zur zVT.

Diese Ergebnisse sind umso bemerkenswerter, als die Patientenzufriedenheit und der Symptom Bother Score bereits zur Baseline sehr gut waren und beide unter Dolutegravir und Rilpivirin nochmals signifikant verbessert werden konnten. Dies unterstreicht zusätzlich die gute Verträglichkeit von Juluca sowie die Zufriedenheit der Patienten und stellt als direkt vom

Patienten berichteter Aspekt eine wichtige Quelle für die Gesamtbeurteilung der Substanzkombination dar.

Abschließend möchte ich kurz zusammenfassen: Juluca zeigt aus unserer Sicht signifikante patientenrelevante Vorteile. Two-Drug-Regiments können langfristig zu Vorteilen gegenüber klassischen Triple-Therapien führen. Juluca bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten Dolutegravir und Rilpivirin, und die beobachteten Nebenwirkungsraten in den SWORD-Studien sind zum großen Teil von Grad 1 und 2 sowie dem hohen Verzerrungspotenzial geschuldet. Somit ergibt sich aus unserer Sicht in der Teilpopulation ohne Umstellindikation zusammenfassend auf der Grundlage einer vollkommen vergleichbaren Wirksamkeit, eines vergleichbaren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils und der positiven Effekte in den beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel Dolutegravir und Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Gerne stehen wir Ihnen nun für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Lüftenegger. – Herr Kaiser bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ebenfalls vielen Dank für die Ausführungen. Vielleicht eine Vorabbemerkung; das ist aber hier schon mehrfach diskutiert worden, auch bei der letzten Bewertung, die nicht Ihre Firma betraf: Die Aussage, diese Studie wäre aufgrund dessen verzerrt, wie die Patienten eingeschlossen worden sind, ist falsch. Das, was Sie machen, ist Folgendes: Sie untersuchen eine bestimmte Fragestellung. Dass Sie natürlich in der Vergleichsgruppe eine geringere Rate an Nebenwirkungen erwarten als bei solchen Patienten, die Sie das erste Mal auf diese Vergleichstherapie einstellen würden, ist völlig klar; aber das ist leider die konkrete Fragestellung. Man kann sich ernsthaft fragen, warum Sie überhaupt eine solche Studie durchführen. Aber das ist die Fragestellung der Studie: Wenn Patienten gut in ihrer Therapie eingestellt sind und ich sie jetzt in der Interventionsgruppe zwangsweise auf etwas anderes einstelle, was passiert dann? Genau diese Frage untersuchen Sie; und dabei kommt halt heraus, dass diejenigen, die eigentlich gut eingestellt sind, auch weiterhin gut eingestellt bleiben werden.

Zu den Lebensqualitätsdaten haben Sie ja jetzt gerade keine Relevanzaussage getroffen. Sowohl was die Therapiezufriedenheit angeht – einmal unabhängig davon, welche Relevanz dieser Endpunkt für die Nutzenbewertung hat –, als auch, was den Bother Score angeht, haben Sie ja, gemessen am Hedges`g, keinen relevanten Unterschied. Es gibt ja eine konsistente Bewertung schon über ein Jahrzehnt oder mehr als ein Jahrzehnt innerhalb des IQWiG und des G-BA dazu. Responderanalysen dazu haben Sie nicht vorgelegt, die möglicherweise hier validierte Responsekriterien anlegen würden; das fehlt also.

Was ich aber sehr interessant finde, ist Folgendes: Sie haben hier das erste Mal ein Arzneimittel, das in diesen Studien untersucht worden ist, und zwar bei Patienten ohne Umstellungsindikation, das nicht nur vereinzelt, sondern bei mehreren verschiedenen spezifischen unerwünschten Ereignissen einen relevanten Nachteil zeigt. Es ist ja nicht das erste Verfahren mit solchen Studien. Bisher war es so, dass teilweise signifikante Unterschiede vorlagen, die, gemessen am Konfidenzintervall, nicht mehr als geringfügig waren. Das ist auch in den Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum letzten Verfahren beschrieben worden, das Anfang 2018 in dieser Indikation beendet wurde. Hier haben Sie zum ersten Mal tatsächlich über mehrere Gebiete einen doch

deutlichen Unterschied zum Nachteil dieses Medikaments; das muss man erst einmal feststellen.

Für ebenfalls bemerkenswert halte ich, wie Sie methodisch vorgegangen sind, vielleicht kann man sagen, um das wegzurechnen; denn was Sie hier gemacht haben, ist Folgendes: Sie haben in Ihrem Dossier – ich komme gleich mit meiner Frage dazu, was Sie eigentlich dazu veranlasste – eine Heterogenitätsgrenze angesetzt, gemessen am I^2 -Quadrat von 70 %, zitieren dazu auch eine bestimmte Publikation – sie kennt jeder, der sich mit evidenzbasierter Medizin auseinandersetzt; sie ist von 2003, von Julian Higgins, jemandem, der in Cochrane ganz zentral arbeitet –, und da setzen Sie jetzt Grenzen zur Heterogenität von 70 % an und sagen, alles, was über 70 % ist, ist so heterogen, dass man keine Metaanalyse machen darf. Ihre relevanten Daten liegen für Ihre Nachteile so knapp über 70 % Heterogenität, $I^2 = 73$ %.

Wenn man sich die Publikation anguckt, ist die Grenze ganz woanders, nämlich bei 75 %. Wenn man sich Ihre letzte Bewertung von 2014 anschaut, wo Sie Daten gezeigt haben, und da in den Methodenteil schaut, zitieren sie die gleiche Publikation und setzen auch die richtigen Grenzen an, nämlich 75 %. Ich kann Ihnen gerne Sätze daraus vorlesen, wo Sie genau die gleiche Heterogenitäts- oder I^2 -Situation von 73 % haben und dann schreiben: Weil die Heterogenität nur moderat ist, kann man hier wunderbar eine Metaanalyse durchführen. Das wäre so, als ob wir hingingen und sagten, wir machen einmal in dieser Bewertung einen Grenzwert für die statistische Signifikanz von 0,1, und in der nächsten machen wir mal eine von 0,05. Also: identische Publikation – ist auch nicht neu, 2003, 15 Jahre alt –, vier Jahre vorher diese Publikation mit den Grenzen verwendet, die da waren. Wie konnte es passieren, dass Sie hier diese wegweisende Publikation falsch zitieren, falsche Werte daraus entnehmen und anders vorgehen, als Sie das 2014 gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Ich fange einmal an. Weil das ja eine ganze Sammlung von Fragen war, versuche ich mich der Reihe nach durchzuarbeiten. Herr Kaiser, wenn ich etwas vergessen haben sollte, ergänzen Sie bitte noch mal.

Das Erste: Ihrer Bemerkung zur Studie insgesamt und zur Evidenz kann ich insofern zustimmen, als wir ja nicht behauptet haben, dass in dem künftigen Einsatz im Versorgungsalltag diese gleiche Situation des Verzerrungspotenzials vorliegen würde, sondern wir sagen ja nur: Die Evidenz, die wir in die frühe Nutzenbewertung einbringen konnten, leidet unter diesem Phänomen. Sie haben selber gesagt, man hätte die Studie nicht machen müssen oder anders machen können; aber das ist die Evidenz, die wir haben, auf der wir aufbauen, und sie hat dieses Problem, was Sie ja offensichtlich genauso sehen und eingeschätzt haben, dass wir dieses Verzerrungspotenzial haben und dass es natürlich lediglich eine Frage, sozusagen nur einen Ausschnitt aus dem betrachtet, was wir im Versorgungsalltag später haben werden. Aber das ist die Studiensituation, die Evidenzsituation, auf der wir aufbauen. – Das zu diesem ersten Punkt. Das ist also nicht etwas, was weiter reicht in die Versorgung, sondern das ist die Evidenzbewertung, wie wir sie eben für diesen Tag haben.

Zum Zweiten sagen Sie, Responderanalysen für den Symptom Index haben wir nicht vorgelegt. Dazu muss man einfach sagen: Wir konnten sie nicht vorlegen, da es kein anerkanntes Responderkriterium gibt. Also, um diesen Eindruck richtigzustellen, wir hätten

es einfach unterlassen: Es gäbe keinen; wenn wir einen gewählt hätten, dann hätten Sie logischerweise gesagt: Der ist nicht anerkannt, also können wir es auch nicht anerkennen.

Dann haben Sie völlig Recht: Uns ist das Kriterium von Hedges`g, was das IQWiG seit Jahr und Tag anwendet, natürlich bestens bekannt. Deshalb haben wir es ja auch ausgewertet und dargestellt. Wir sind nur der Meinung, dass dieses Kriterium als solches seit der Publikation in den 50er-Jahren einfach nur qualitativ sozusagen einen kleinen, mittleren und großen Effekt beschreibt. Hier geht es eben in diesem Falle bei der Schwelle 0,2 um einen kleinen Effekt. Aber wir haben die fachliche Auseinandersetzung, glaube ich, nie beenden können in Deutschland, ob es nicht unterhalb des kleinen Effektes auch noch relevante Effekte geben kann, und wir sind eben in diesem Zusammenhang zu der Einschätzung gelangt, dass aufgrund der sehr guten Ausgangswerte auch diese kleinen Effekte hier von uns als relevant bewertet werden. Aber dass unsere Meinungen darüber auseinandergehen, sehe ich; das beruht eben auf dieser Einschätzung von Hedges`g.

Dann sagten Sie zum Dritten, es sei eben mehr oder weniger erstmalig so, dass hier eine Substanzkombination in mehreren Kategorien im Organsystem negative Ergebnisse, also mehr Ereignisse berichtet als die Vergleichstherapie. Über die Natur der einzelnen Ereignisse, über die wir sprechen, werden wir sicherlich noch im Detail diskutieren. Ich möchte nur vom Methodischen dazu sagen, was wir auch in der Stellungnahme geschrieben haben: Das ist so; die Daten sind ja da. Wir haben da zusätzlich noch das Problem, dass wir über diese Studienheterogenität und Subgruppenfaktoren noch einmal reden müssen; das kommt dann gleich im nächsten Punkt. Auf der anderen Seite ist es eben auch so, dass wir im Dossier insgesamt zehn Kategorien von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse vorgelegt haben. Sie haben daraus diejenigen ausgesucht, die diesen Trend beinhalten, und haben sie zur Bewertung herangezogen, während sie die sechs anderen, die komplett plus/minus null waren, also ohne Trend, ohne Signifikanz in irgendeine Richtung, nicht bewertet haben. Auch dadurch entsteht unseres Erachtens ein gewisser falscher Eindruck, was nicht heißen soll, dass wir nicht die Ergebnisse in den vier Kategorien, die Sie speziell natürlich auch bewertet haben, nicht ernst nähmen, sondern nur einfach, um zu sagen, rein von der Menge her ist eben sonst auch alles andere vergleichbar gewesen.

Zum letzten Punkt, zur Heterogenität, zum I^2 . Dazu ist Folgendes zu sagen: Ich glaube nicht, dass wir die Publikation falsch zitiert haben – es ist auch tatsächlich die gleiche, wie sie auch in anderen Dossiers der Firma ViiV Healthcare schon zitiert wurde –, sondern wir haben nur gesagt, dass ab 50 % aus der besagten Publikation man von einer starken Heterogenität spricht. Der Unterschied zur damaligen Bewertung ist einfach der, dass im damals gültigen Methodenpapier die gesamte Bewertung, wenn man mehr als eine Studie hatte, auf Metaanalysen mit zufälligen Effekten ging und in diesem Kontext vom Modell her eine größere Heterogenität unseres Erachtens auch noch gerechtfertigt ist. Hier ist jetzt sozusagen mit dem neuen Methodenpapier – wie wir meinen, auch adäquaterweise – die Möglichkeit gegeben, auch Metaanalysen mit festen Effekten zu rechnen. Insofern fanden wir tatsächlich I^2 -Werte von 72, 73 %. 73 % ist, glaube ich, der niedrigste Wert, der höchste geht bis 78 %; das haben Sie nicht erwähnt. Somit sind wir also tatsächlich unseres Erachtens auf der Schwelle, wo wir sagen: Es gibt da zumindest eine ernstzunehmende Heterogenität.

Nebenbei bemerkt, erfüllen die beiden Studien noch nicht einmal das Kriterium der Gleichgerichtetheit aus dem Methodenpapier. Insofern meinen wir, abgesehen vom Kriterium I^2 oder ob man nun den p-Wert der Q-Statistik heranzieht, was Sie ja auch regelhaft machen,

dass doch allein durch das Kriterium der Gleichgerichtetheit, was eben hier nicht gegeben ist, genügend Indizien da sind, um zu sagen: Es handelt sich zumindest nicht um einen Effekt, den man einfach global in dieser Richtung interpretieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ingenhaag zur Ergänzung, dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Ja, ich wollte einfach nur noch einmal ganz kurz darstellen, dass es sehr technische Diskussionen sind, die hier gerade geführt werden. Sie, Herr Professor Hecken, hatten es anfangs erwähnt: Der Kern der Frage ist ja tatsächlich, wie relevant die Signale sind, die wir sehen, die Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen, die wir hier diskutieren sollten. Wie Herr Lüftenegger bereits eingangs dargelegt hat, sehen wir zum einen, dass die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin eben das bekannte Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten durchaus bestätigt – das bestätigt ja auch das CHMP in seiner Bewertung –, und zum anderen, dass sich hier keine neuen oder additiven Risiken ergeben haben – auch dies bestätigt das CHMP – und dass die beobachteten Nebenwirkungen größtenteils von Grad 1 und 2 sind und eben dem hohen Verzerrungspotenzial geschuldet sind. Das ist meines Erachtens das, was wir hinsichtlich der klinischen Relevanz sagen können, was wir aus den Studien sehen. Wir sehen den Schweregrad, den die Ärzte hier angeben, und wir sehen das Verzerrungspotenzial, und deswegen sind wir zu dem Ergebnis, zu der Einschätzung gekommen, dass hier ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. Dazu kommen wir auch gleich, keine Sorge. Aber es ist schon wichtig und wohl auch angemessen, dass man zunächst über die Fragen spricht, die Herr Kaiser adressiert hat, zum Beispiel hinsichtlich dieser Publikation, die in einem bestimmten Kontext und in einem Zeitablauf von vier Jahren möglicherweise unterschiedlich gesehen wird. Herr Banik hat jetzt hier einen Erklärungsversuch unternommen. Also, das eine schließt das andere nicht aus. Wir kommen gleich noch zu diesen Informationen. Wir haben alle Zeit dieser Welt. Vor diesem Hintergrund, Herr Kaiser, bitte schön, zur Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht auch dazu vorher noch eine Anmerkung. Sie nennen das technisch; ich nenne das eine relevante Aufarbeitung der Studiendaten im Interesse der Patienten. Darum geht es hier; es geht hier nicht um Technik.

Herr Banik, Sie können die Publikation gern noch einmal nachlesen: Diese Grenzwerte, die Sie hier erwähnt haben und die, wie gesagt, völlig anders sind als diejenigen, die Sie vor vier Jahren hatten – da haben Sie das nämlich richtig zitiert –, existieren in dieser Publikation nicht, und in der Publikation wird auch kein Unterschied zwischen zufälligen und festen Effekten gemacht. Wenn Sie von der Q-Statistik sprechen, so ist dies völlig richtig. Vor vier Jahren hatten Sie nämlich noch die Q-Statistik mit herangezogen, auch in Ihren Abbildungen; jetzt finden Sie sie nicht mehr. Glücklicherweise hatten Sie die für die Stellungnahmen nachgeliefert, und da zeigt sich, dass sich, gemessen an der Q-Statistik, keine signifikante Interaktion zeigt. Was Sie tatsächlich hier gemacht haben, ist also zwischen den vier Jahren, dass Sie die Publikation falsch zitieren, dass Sie andere Grenzwerte angelegt und Verzicht auf das geübt haben, was Sie gerade gesagt haben und was im Methodenpapier steht. Dadurch tun Sie so, als wären diese Daten irgendwie nicht konsistent. Aber sie sind und bleiben konsistent.

Ich will noch eine Sache richtigstellen. Sie haben gerade gesagt, Sie hätten sich um zehn spezifische unerwünschte Ereignisse gekümmert, wir nur um vier, nämlich nur die negativen. Das ist falsch. Im Kommentar beschreiben wir die Auswahl der unerwünschten Ereignisse, die vorne im Ergebnisteil dargestellt werden. Wir haben transparent im Anhang nicht nur zehn, sondern über 30 unerwünschte Ereignisse beschrieben, und die Methodik beschreibt, dass sich eben für die anderen kein Unterschied zeigt. Das ist eben keine gerichtete – – Statistik/Auswertung/Auswahl/.... Sie haben nur eben keine positiven Ereignisse. Alle anderen sind keine relevanten Unterschiede; aber das ist genau das, was wir auch bei uns im Bericht beschreiben.

Ich habe aber noch eine Frage. Sie haben eben, Herr Lüftenegger, gesagt, inzwischen sind auch die 100-Wochen-Daten veröffentlicht. Warum sind sie nicht hier im Verfahren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Die Daten sind vor ungefähr einem Monat auf einem Kongress veröffentlicht worden. Uns liegt der CSR noch nicht vor, und insofern sind die Daten bislang noch nicht eingereicht worden.

Herr Dr. Kaiser: Das heißt, es gibt eine Aufbereitung der Daten in einer Publikation, aber noch nicht aufbereitete Daten für Sie. – Das ist interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Ja, uns steht noch kein vollständiger Studienreport zur Verfügung.

Herr Dr. Kaiser: Okay.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Vielleicht darf ich noch eine Addition dazugeben. Die 100-Wochen-Daten sind auch ab der Woche 52 nicht mehr vergleichbar, da im Vergleichsarm, der bis zu Woche 52 in der Fortführung der Therapie bestand, alle auf Dolutegravir und Rilpivirin gewechselt wurden, sodass wir zu 100 Wochen 1 000 Patienten haben, die auf Dolutegravir und Rilpivirin gelaufen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist nachvollziehbar, aber dann macht es auch keinen Sinn, sie heranzuziehen, um hier für eine Zusatznutzenauswertung zu sagen, deswegen bestätigt es das. Das macht keinen Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Lüftenegger.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Wir haben diese Daten diesbezüglich auch nicht erwähnt, sondern wollten einfach nur darstellen, dass diese Studie weiterläuft, inzwischen zwei Jahre, und dass die Aufrechterhaltung der viralen Suppression bei den Patienten weiterhin gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe an den pharmazeutischen Unternehmer noch eine Nachfrage zu dem, was Sie eben vorgetragen haben. Sie haben darauf hingewiesen, dass die Nebenwirkungen nicht schwer und nicht schwerwiegend waren. Das stimmt also insofern auch, als sich bei den SUEs und bei den schweren UEs kein signifikanter Unterschied gezeigt hat. Meine Frage bezieht sich aber darauf, dass es noch eine weitere Kategorie gibt und Sie auch speziell sozusagen auf den Toxizitätsbenefit für die Patienten abgehoben hatten, den man im Prinzip langfristig erwarten würde.

Jetzt ist meine Frage: Es gibt ja eine Kategorie, wo sich schon zeigt – zumindest jetzt aktuell in dem kürzeren Follow-up –, wie die Patienten die Nebenwirkungen wahrnehmen, und zwar bei der Entscheidung, eine Therapie abzubrechen; also in der Kategorie „Abbruch wegen UE“. Da zeigt sich ein Nachteil eben speziell wegen psychiatrischer Erkrankungen und beim Gastrointestinaltrakt. Das heißt, das Kriterium besteht darin, dass die Patienten es so wahrnehmen, dass sie sozusagen die Therapie abbrechen. Könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): In Bezug auf die Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen haben wir Abbrüche jedweder Art gesehen, sowohl solche, die substanzvermittelt waren, als auch nicht substanzvermittelte. Im Rahmen der aufgetretenen Ereignisse, sowohl der gastrointestinalen als auch der psychiatrischen, haben wir sowohl welche, die substanzvermittelt waren, als auch solche, die von dem behandelnden Arzt als nicht substanzvermittelt wahrgenommen wurden. Darüber hinaus sind ungefähr die Hälfte dieser unerwünschten Ereignisse von Grad 1 und 2 gewesen.

Frau Dr. Müller: Sie heben jetzt auf die Relatedness- Beurteilung ab, dass sozusagen die Ereignisse nicht alle eine Relatedness zur Studienmedikation hatten und dass sie von relativ geringem Schweregrad waren, aber die Patienten hatten Ereignisse – ich lasse jetzt einmal außen vor, ob sie vom Arzt als related bewertet wurden oder nicht – unter Therapie, und zwar unter der Zweifachtherapie häufiger als unter der Vergleichstherapie, die sie dazu gebracht haben, die Therapie abzubrechen. Das ist ja ein weiteres Kriterium, was sozusagen mehr einbezieht, wie es der Patient wertet, als diese objektiven Kriterien, ob etwas schwer oder schwerwiegend ist. Das hat sich für mich jetzt noch nicht so dargestellt, warum Sie da keinen Nachteil sehen, wenn der Patient selber aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zu diesem Schritt greift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich noch einmal Herrn Lüftenegger das Wort geben und dann Herrn Stoll und Herrn Christensen zu den Sicherheitsprofilen befragen wollen. – Bitte schön, Herr Lüftenegger.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Vielen Dank. – Ich glaube, wir müssen an diesem Punkt feststellen, dass wir hier eine Population haben, die stabil gelaufen ist und die dann in 87 % der Fälle weder Dolutegravir noch Rilpivirin jemals eingenommen hatten, und keiner der Patienten hatte jemals diese Zweierkombination aus Dolutegravir und Rilpivirin. Daher ist es aus unserer Sicht nichts Erstaunliches in dem Sinne, dass 21 Patienten über eine Laufzeit von 52 Wochen aufgrund von Nebenwirkungen die Studie abbrechen, da sie eine komplett neue Therapie erhalten haben. Das ist auch nichts, was besonders außergewöhnlich ist,

wenn man sich verschiedene Switch-Studien ansieht, wo eine komplette Therapie gewechselt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Entschuldigung, ich wollte Sie nicht unterbrechen; ich dachte nur, Sie wären fertig. – Herr Professor Stoll bitte.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, vielen Dank für die Gelegenheit, hier für die wissenschaftliche Fachgesellschaft Stellung nehmen zu dürfen. – Wir sehen und begleiten ja die Nutzenbewertung in der gesamten Zeit seit 2012 sehr aufmerksam und halten sie auch für ein sehr wichtiges Werkzeug, da sie ja einem ökonomischen Nutzen für die Gesamtheit und einer gerechten Allokation von Mitteln dienen soll. Ich denke, um jetzt vielleicht gleich auf die Diskussion einzugehen, da haben wir ja jetzt mit dieser Nutzenbewertung inzwischen das 16. Verfahren. Davon sind vier Verfahren mit einem positiven Nutzen für Medikamente im HIV-Bereich abgeschlossen worden, und diese vier Verfahren – das ist ja eine Minderheit von 25 %, denn dieses ist ja noch nicht abgeschlossen – betreffen nun ausgerechnet ausschließlich Rilpivirin und Dolutegravir. Ich denke, dass diese beiden Medikamente damit zu Recht wertvolle Medikamente im Einsatz der antiretroviralen Therapie geworden sind; sie werden von uns auch so eingesetzt.

Wir als wissenschaftliche Gesellschaft haben von uns aus darauf hingewiesen, dass Toxizitäten möglicherweise bestehen, die hier in diesem Verfahren gar nicht zur Sprache gekommen sind, und haben dort auch unter Beteiligung hier anwesender und deutscher Forscher dazu publiziert, dass manches, was hier unter der ökonomischen Beurteilung – deswegen hole ich so weit aus – sehr stark auf Studien und auf die Einhaltung bestimmter Regeln fokussiert, die auch ausblenden, was im klinischen Alltag geschieht, und es auch ausblenden muss, weil das natürlich methodisch sehr viel schwieriger zu erfassen und daher möglicherweise anders zu sehen ist. Insofern müssen wir, wenn wir jetzt sagen, diese Verfahren können uns etwas über den Nutzen dieser Mittel im späteren Einsatz vorhersagen, überrascht sein, dass die Kombination dieser eigentlich sich nicht irgendwo potenzierenden Medikamente nun zu diesem Signal führt, über das wir hier gerade gesprochen haben.

Deswegen würde ich noch einmal etwas zu diesem Versuch sagen wollen, Toxizität zu reduzieren. Dem muss man sich natürlich mit einem solchen Goldstandard, der seit 1996 mit dieser Dreifachtherapie mit zwei Nukleosidanaloga und einer Ankersubstanz besteht, vorsichtig nähern, weil dieser Standard sehr, sehr gut ist. Mit dem Versuch, ihn zu reduzieren, gab es schon mehrere Bruchlandungen. Insofern ist das Studiendesign aus meiner Sicht gut begründet gewählt worden – das ist auch mit uns Studienteilnehmern hier in Deutschland und international so kommuniziert worden –, um vorbehandelte Patienten zu haben, also ausgewählte Patienten, die ein möglichst geringes Risiko haben, irgendeinen Schaden davonzutragen, was virologisches Versagen und mögliche dauerhafte Resistenzen anbelangt. Den Nutzen – das muss man ganz klar sagen –, den man damit erreichen will, haben wir für vorhergehende Substanzen teilweise in der Langzeittoxizität erst in der klinischen Anwendung nach 10, 15 Jahren erkannt und diese Medikamente deswegen nicht mehr als bevorzugte Therapeutika gesehen. Das heißt, eine solche Studienbeurteilung nach 52 oder 100 Wochen wird uns dort vielleicht nicht sehr viel sagen können.

Nach dem Dossier war unsere Frage, die hier zum Teil auch mit Rückfragen schon beantwortet war, genau auch, was denn die Unterschiede in diesem Signal sind. Gerade

wenn das, was Sie eben sehr richtig ansprachen, zu einem Abbruch bei den Probanden führt, dann ist das natürlich auf dem ersten Blick ein sehr starkes Signal, angesichts dessen man sagen kann, das scheint ja dann nicht so gut zu sein. Aber hier muss man natürlich sagen: Patienten wissen natürlich noch nicht, was sie an jetzt noch nicht verspürter kumulativer Toxizität irgendwann in einem Jahrzehnt haben werden, sind aber vom Einschlusskriterium her im Mittel ja schon sehr lange vorbehandelt und zufriedenstellend vorbehandelt gewesen, sodass sie möglicherweise dann mit schon vergleichsweise geringen, objektiv gesehen geringen Toxizitätsgraden, die aber dauerhaft sind und den Komfort einschränken, nicht zufrieden gewesen sind, weil wir eine Vorauswahl von Menschen haben, die zuvor zufrieden waren.

Insofern würde ich sagen, man sollte aus dem bisherigen Wissensstand sehr vorsichtig sein, hier zu sagen, dass das etwas ist, was auf jeden Fall eine schlechtere Wahl für die ja schon ausgesprochen eingeschränkte Indikation ist, die sich ja konsequenterweise aus diesem Studiendesign ergibt. Es ist ja ein Wechsel. Das ist nur für Patienten zugelassen, die eine stabile Therapie haben. Deswegen hat man sehr viele Patienten in diese Studie rekrutieren können, weil sie natürlich über die Risiken Bescheid wissen: Sie kennen aus ihrer Community entsprechende Fälle von schon länger Vorbehandelten und haben ein Interesse, so will ich einmal sagen, dort Toxizität zu sparen. Hier sollte man natürlich die Gelegenheit geben, dass das für Patienten auch eine Option bleibt. – Das wäre eigentlich meine Stellungnahme hierzu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Christensen, dann Frau Bickel und Herr Mayer.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Nach der sehr ausführlichen Stellungnahme meines Kollegen kann ich vielleicht noch versuchen, das ein bisschen für uns auch für die Praxis herunterzubrechen. Ich glaube, die Probleme dieser beiden SWORD-Studien sind schon genannt worden. Wenn man sich diese Studien anguckt – das Medikament ist zugelassen, man kann es einsetzen –, fragt man sich natürlich: Kann man das sicher tun. Ist das etwas, was im klinischen Alltag machbar ist, oder müssen wir in irgendeiner Form besorgt sein ob dieser Signale, die wir da in Bezug auf verschiedene Nebenwirkungen gesehen haben? Überrascht waren wir ehrlicherweise nicht. Es ist ausweislich der Zulassungsstudien der Einzelsubstanzen so, dass natürlich auch dort Nebenwirkungen aufgetreten sind. Es gibt ja diesen netten Spruch: Ohne Nebenwirkung auch keine Wirkung. Das ist natürlich auch bei den HIV-Medikamenten der Fall.

Vielleicht kann ich sehr praktisch ein Beispiel in Bezug auf Nebenwirkungen auf die Haut herausgreifen, den sogenannten Rash, also ein Hautexanthem, das auftreten kann und das auch ein kleines bisschen klassenimmanent ist. Es sind gerade die NNRTIs, bei denen es auftritt, und eine dieser Substanzen ist eben das Rilpivirin, was hier mit dem Dolutegravir auch getestet worden ist. Wenn man einen Blick in die Zulassungsstudie wirft, sieht man, dass das unter Rilpivirin bei 3 % der Patienten in diesen ECHO- und THRIVE-Studien aufgetreten ist; so hießen damals die Zulassungsstudien.

Das Rilpivirin ist damals mit Efavirenz verglichen worden; das war damals der Standard. Diejenigen, die hier schon länger dabei sitzen, wissen sicherlich noch, dass es lange auch zweckmäßige Vergleichstherapie gewesen ist. Der Rash – Efavirenz ist auch ein NNRTI – lag dann, wenn ich das richtig in Erinnerung habe, bei 13 %. Das hat natürlich dazu geführt,

dass man das Rilpivirin entsprechend auch gut bewertet hat. Wenn man Patienten, die diese Symptome jetzt in dieser aktuellen Situation nicht haben, denen es auf einer Dreifachkombination gut geht, auf ein solches Regime mit zwei neuen Wirkstoffen umstellt, dann haben sie natürlich additiv auch diese Nebenwirkungen. Das ist das, was man dann erwarten kann; also waren wir nicht überrascht.

Der nächste Punkt für uns ist dann folgende Frage: Was sind das für Nebenwirkungen? Sind das Nebenwirkungen, die wirklich schwer sind, ist das ein großes Problem im klinischen Alltag? Das ist es aber ehrlicherweise nicht oder nur bedingt. Vielmehr kann man viele dieser Nebenwirkungen behandeln, man kann durchtherapieren und muss nicht jedes Mal die Behandlung abbrechen. Es wird sicherlich in einem Studiensetting auch sehr viel eher passieren, dass jemand, der ein juckendes Hautexanthem bekommt, sagt, ich will das nicht mehr, ich möchte gerne, dass das abgesetzt wird. Insofern glaube ich, dass die hier erwähnten dann schon auch Nebenwirkungen sind, die wir auch in anderen Verfahren gesehen haben, in der Umstellungsindikation, und die man, wie gesagt, auch erwarten kann.

In der Praxis – das möchte ich noch einmal betonen – gibt es dieses Studiensetting ja nicht. Wir stellen ja keine Patienten ohne Umstellungsindikation um, sondern wir stellen natürlich Patienten wirklich nur dann um, wenn sie in irgendeiner Form einen Bedarf haben. Das heißt, dass entweder Nebenwirkungen aufgetreten sind oder die Wirkung nicht mehr stimmt. Dann wägt man natürlich auch ab und ist dann vielleicht eher bereit, entsprechend solche Nebenwirkungen zu tragen, die, wie gesagt, auch beim Einsatz dieser mit Zusatznutzen belegten Substanzen einzeln auftreten.

Dies gilt für Patienten, die davon profitieren. Es war ja auch eine Frage, die Professor Hecken aufgeworfen hat, inwieweit tatsächlich für Two-drug-Regime oder für so eine einzelne kleine Tablette mit zwei Wirkstoffen wirklich ein Bedarf vorhanden ist. Natürlich gibt es Patienten, die eben NRTI-Unverträglichkeiten haben; Professor Stoll sprach es gerade schon an. Die Basis unserer Dreifachtherapie sind ja nach wie vor die NRTIs, und für solche Patienten ist es natürlich durchaus eine valide Option, eben auch auf ein Two-Drug-Regime umzustellen.

Ich glaube, unsere größte Befürchtung war, dass wir, wenn wir einen Step-down von drei auf zwei machen, virologisches Versagen sehen, dass die Patienten Resistenzen haben werden. Zumindest das haben wir in den Studien nicht gesehen, und deshalb denke ich auch, dieser vorsichtige Aufbau, ein relativ gesundes Vergleichskollektiv zu wählen, was lange auf einer funktionierenden Therapie ohne Resistenzen ist, ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Herr Mayer, Herr Kaiser.

Frau Bickel: Ich wollte noch einmal nachfragen, weil Sie, Herr Professor Stoll, ja eben auch die Bewertung Dolutegravir und Rilpivirin angesprochen haben, die der G-BA schon vor einiger Zeit durchgeführt hat, und auch auf Ihre Ausführungen eingehen, Herr Dr. Christensen. Die Vorteile, die damals in diesem Verfahren gesehen wurden, waren einmal virologisches Ansprechen – da gibt es hier ja letztendlich keine Unterschiede –, aber auch Vorteile in Bezug auf den von Ihnen angesprochenen Hautausschlag. Das war positiv für Dolutegravir in dem Verfahren. Aber das ist auch gegen Efavirenz getestet worden; das sprachen Sie schon an. Ebenso gab es bei den psychiatrischen Erkrankungen sowohl bei Rilpivirin als auch bei Dolutegravir einen Vorteil. Das ist jetzt die erste Frage: Ist das auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz geschuldet? Die zweite Frage an den

pharmazeutischen Unternehmer lautet: Wie viel Prozent der Patienten hatten im Vergleichsarm eine Therapie mit Efavirenz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer will? – Herr Stoll.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Einen Teil haben Sie ja selber schon beantwortet. Es waren natürlich historisch früher andere Vergleichstherapien festgelegt. Auch da ist natürlich die Evolution, dass immer der State of the Art die Vergleichstherapie ist. Das waren zu Beginn eben das Efavirenz-haltige Regime, das für ZNS-Nebenwirkungen, die dort sehr häufig waren, bekannt ist. Hier ist ein gewisser Unterschied. Zu den genauen Zahlen: Es sind auch hier gar nicht so wenige Efavirenz-haltige Regime in der Vortherapie gewesen; aber das wird Herr Lüftenegger, glaube ich, genauer sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Was die Raten an Efavirenz zur Baseline betrifft, so hatten wir im Dolutegravir-und-Rilpivirin-Arm 36 Prozent der Patienten und im Arm der fortgeführten Therapie 37 Prozent, die Efavirenz in ihrer Therapie hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Stoll.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Das Problem der NNRTIs ist der frühe Rash. Das heißt, man beginnt mit der Behandlung, und dieser Rash tritt in den ersten vier bis sechs Wochen auf. Wenn Patienten schon viereinhalb Jahre auf einer funktionierenden Therapie sind – es bekommt ja glücklicherweise nicht jeder einen Rash, der auf Efavirenz eingestellt ist –, dann ist dieser Effekt natürlich weg. Das heißt, Sie haben natürlich in dieser Gruppe dann auch eine Vorauswahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu? – Ja.

Herr Dr. Kaiser: Danke, dass Sie mich hereinnehmen. – Herr Christensen, auch zu Ihrer vorherigen Äußerung: Ich habe ein richtiges Problem damit, dass Sie ernsthaft beschreiben, diese Studien würden für eine Situation durchgeführt, die in der Realität gar nicht vorkommt. Ich meine, das stimmt. Ich glaube, das stimmt. Nur meine ich, dass man sich da doch einmal fragen muss, was das bedeutet. Werden die Patienten auch so aufgeklärt, „Sie nehmen an einer Studie teil, die eigentlich für die Fragestellung der Versorgung keine Aussage bringt.“?

Warum führen Sie denn nicht eine Studie bei Patienten durch – nicht Sie persönlich, aber nicht Sie, sondern Ihr Nachbar hat eben gesagt, wir haben als deutsche Zentren diese Studien ja unterstützt und mit konzipiert –, die eine Unverträglichkeit haben, bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt? Für die ist doch so eine Frage hochrelevant, ob dann eine bestimmte neue Therapie gegenüber einem Wechsel auf das, was derzeit zur Verfügung steht, einen Vorteil bringt. Warum werden solche Studien nicht durchgeführt? Also, ich empfinde das wirklich als hochproblematisch.

Ebenfalls noch einmal: Das ist keine Verzerrung, sondern das, was Sie hier machen, ist Folgendes: Genau bei diesen Patienten – nur auf sie haben wir ja die Aussage bezogen – sehen Sie genau diese Probleme. Die stabil eingestellten Patienten, die Sie umstellen, bekommen mit der neuen Therapie ein Problem. In Klammern: Für die anderen Patienten haben Sie überhaupt keine Daten. Wenn man jetzt nämlich hinget und auf Basis dieser

Daten etwas abzuleiten versucht, wird das ja hochschwierig: Sind sie denn genauso supprimiert? Haben sie denn das gleiche Nebenwirkungsprofil? Haben sie die gleiche Anfälligkeit für die Nebenwirkungen? Das wissen Sie doch überhaupt nicht.

Abschließend: Zu Dolutegravir/Rilpivirin war ja gesagt, da gab es einen Zusatznutzen, für Rilpivirin gab es keinen Zusatznutzen bei vorbehandelten Patienten; davon reden wir hier gerade. Bei Dolutegravir gab es einen sehr isolierten Zusatznutzen für eine Subgruppe, nämlich diejenigen, für die Tyrosinkinase-Inhibitoren zwingend die Vergleichstherapie und die durchzuführende Therapie sind. Von der Gruppe reden wir hier auch gerade nicht. Wir reden hier von etwas anderem. Deswegen ist die Aussage, das seien eigentlich zwei Therapien, für die es einen Zusatznutzen gab, für das, worüber wir jetzt gerade mit diesen Studien reden, irrelevant, weil dieser Zusatznutzen in dieser Situation gar nicht festgestellt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stoll bitte.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Ich antworte einmal für uns beide auf Ihre Frage, Herr Kaiser. Sie kommen aus dem Dilemma, das Sie gerade ansprachen, auch mit dem von Ihnen vorgeschlagenen Design natürlich nicht oder nur scheinbar heraus, wenn Sie Patienten nehmen, die Unverträglichkeiten haben. Das ist eine sehr viel heterogenere Gruppe, die Sie da nehmen, und das ist leider nicht unabhängig davon, wenn Unverträglichkeiten bestehen, dass dies Patienten sind, die ein erhöhtes Risiko haben oder hätten, auch virologisch zu versagen, weil sie aufgrund der Unverträglichkeit eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, dass sie das nicht mehr komplett einnehmen konnten oder dieses ganze Umstellungsverfahren, was ja dann auf den Punkt erfolgen muss, möglicherweise nicht lange genug tolerieren können. Da haben Sie dann auch wieder eine sehr große Selektion.

Deswegen ist tatsächlich dieses artifizielle Geschehen, dass man hier Patienten gesucht hat, die auf einer stabilen Therapie sind, die aber eben wissen, dass sie eine jahrzehntelange Therapie vor sich haben, und sie darüber aufklärt, welche Vor- und Nachteile es mit sich bringen kann, eben auf dem bereits vorher gewählten, gut funktionierenden Schema zu bleiben, was potenziell – also numerisch eine Substanz mehr und damit potenziell mit diesen beiden Nukleosidanaloga, die das ja waren – ein höheres Toxizitätsrisiko hat, ohne das Risiko eines virologischen Versagens erhöht zu haben. Bisher wird noch davon ausgegangen, dass man sich diesem sehr vorsichtig nähern will. Also, das ist genau der Punkt, den ich darauf antworten würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser noch mal.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann das nicht nachvollziehen. Der Hersteller hat es ja selber vorgemacht, und zwar im Verfahren zu Dolutegravir. Da hat er bei vorbehandelten Patienten in einer Patientengruppe, die entweder Unverträglichkeit hatte oder nicht ausreichend supprimiert war, erkannt, dass eine Umstellung der derzeitigen Therapie erforderlich ist. Ich meine, das haben wir doch täglich in der Praxis: „Kommt ein Mann zum Arzt ...“ oder „Kommt eine Frau zur Ärztin ...“, und dann ist das Therapieergebnis aktuell nicht ausreichend, sei es, weil es von der Wirksamkeit nicht ausreichend ist, oder sei es, weil es von den Nebenwirkungen her nicht tolerabel ist. Dann stellen Sie sich doch die Frage: Was mache ich jetzt? Dann haben Sie zwei Welten: Sie haben eine Welt, Sie haben jetzt das zur Verfügung, was Sie derzeit machen können; und genau das ist in dieser Dolutegravir-Studie

gemacht worden, die 2014 hier zur Bewertung war, Vergleichsgruppe, und Sie haben in der Interventionsgruppe das neue Arzneimittel angewandt. Genau das ist bei dieser Gruppe getan worden, die mit diesem Problem aktuell in die Praxis gekommen ist. Ich verstehe das Argument nicht, dass das nicht möglich sein soll, insbesondere, weil es, wie gesagt, derselbe Hersteller ja gemacht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, zumal gesagt wurde – ich will da nur anknüpfen –, diese Patienten ohne Umstellungsindikation gibt es eigentlich in der Praxis nicht. Ich meine, deshalb kommen wir ja auf diese Diskussion. Das ist eben der Punkt. Wir haben natürlich jetzt – bei allem bescheidenen Sachverstand – die langfristigen toxischen Wirkungen; das mag ja alles sein. Aber es ist ja eben in einem Wortbeitrag gesagt worden: Trotz dieser Wirkungen ist eben, wenn ein Patient auf so einem Dreier-Kombinationsregime oder worauf auch immer sauber läuft, üblicherweise nicht der Therapiestandard, dass man dann sagt, so, jetzt gucken wir mal auf die Langzeitwirkungen, und dann stellen wir um. Das ist ja gerade die Gruppe, die uns dann eben hier diese Probleme macht. Wenn man das als Eskalation begreifen würde – das wäre es ja –, sodass man sagte, okay, du hast die klassische Dreier-Kombination oder was auch immer, und da gibt es Unverträglichkeiten, und man daraufhin umstellte, dann hätte man aus meiner Sicht einen sauberen Vergleich. – Aber Herr Christensen noch einmal.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht kann ich dazu ganz kurz Stellung nehmen. Ich bin nicht an der Studienkonzeption beteiligt gewesen. Das sind ja Zulassungsstudien eines Herstellers; vielleicht ist es auch gut. Aber manchmal wäre ich auch gern dabei; dann würde ich vielleicht noch das eine oder andere auch anders machen.

Nichtsdestotrotz glaube ich, dass es schon schwierig ist, denn wenn Sie Patienten haben, die in irgendeiner Form warum auch immer umgestellt werden müssen, dann ist das eine individuelle Therapieentscheidung. Das heißt, Sie bringen da sehr viele Punkte zusammen, ob das eine Resistenzsituation ist, ob es Nebenwirkungen gibt. Selbstverständlich können Sie solche Patienten nicht irgendwie auf ein fixes Regime umsetzen: Da ist ein Patient dabei, der noch ein Medikament bekommt, da gibt es Wechselwirkungen. Also, das wäre schon unethisch, so eine Studie zu konzipieren. Sie haben einen großen Topf von Patienten, die alle Probleme haben, und Sie switchen alle auf ein Regime: Das ist ja nichts, was in der Praxis und in der Klinik tatsächlich passiert.

Worauf ich hingewiesen hatte, war einfach die Tatsache, dass es meines Erachtens, wenn man nur Studien zur Therapieumstellung hat und versucht, Nebenwirkungen zu wichten, durchaus sinnvoll ist, nochmal auf die Studie zu gucken, gewissermaßen darauf, wie die einzelnen Substanzen performt haben, und dann zu schauen: Gibt es da irgendwelche Überraschungen oder nicht? Das war das, worauf ich noch hinweisen wollte. Wie gesagt, gab es da für uns keine Überraschungen. Alles, was wir da gesehen haben, sind keine zusätzlichen, additiven Dinge gewesen. – Das war also mein Punkt, den ich da machen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darf ich jetzt noch etwas anmerken, was ethische Bedenken und sonstige Dinge angeht? Wir haben es bei der letzten Bewertung von Dolutegravir gesehen. Da war ja zVT eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen. Das war ja perfekt, wie das da in der Studie gelaufen ist, trotz der

Limitationen, die Sie jetzt beschreiben: Da sind ja die unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der Patienten, egal, weshalb da eine Umstellungsindikation infrage kam, perfekt abgebildet worden. Also, das war ja auch das, was Herr Kaiser sagen wollte: Es geht, aber – Gut. – Herr Stoll noch einmal, und dann machen wir weiter. – Herr Mayer, ich habe Sie nicht vergessen.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Es ist aber mit vorhergehenden Studien nicht ein Zweifachregime und eine Deeskalation untersucht worden. Das ist, glaube ich, der Unterschied zu dieser Studie. Es gab Kohortenanalysen, wo von Patienten so hinterfragt wurde – das ist gerade das, was Sie ansprachen; die Patienten lassen dann das weg, was sie nicht vertragen –, dass Dolutegravir als Monotherapie gegeben wurde, und das führte zu virologischem Versagen, was in diesem Fall dann ein Klassenversagen gegen die Integrasehemmer wäre, was natürlich genau das ist, was man aus Sicherheitsgründen nicht erreichen wollte. Insofern ist es, wenn man laufen lernt, sinnvoll, erst mal wenige Schritte mit irgendeinem Sicherungsseil zu machen. Ich bin mir sehr sicher, dass die nächsten Schritte kommen. Aber darüber habe ich natürlich nicht zu entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn man laufen lernt, ist es immer gut, die ersten Schritte in einer gewissen Geborgenheit zu tun. Auf der anderen Seite ist es ja so: Wir argumentieren hier jetzt relativ lange schon mit einem Pseudoendpunkt – das soll gar nicht abwertend sein –, der die Verringerung der Langzeittoxizität ist, wo ich sage, ja, okay, wenn wir den Endpunkt haben, dann müssen wir eine Studie haben, die dann zehn Jahre, 15 Jahre laufen muss, und dann sehen wir eben, ob man mit der Sicherung laufen kann oder nicht laufen kann. Dann ist eben die Frage: Welchen Endpunkt betrachte ich, und kann ich das vernünftigerweise hier machen? – Aber jetzt gehen wir mal weiter in den Wortmeldungen. – Herr Mayer, Frau Bickel, Frau Müller.

Herr Dr. Mayer: Das meiste ist tatsächlich schon gesagt worden. Ich darf da auch noch kurz darauf verweisen, dass die 2014er-Studie für Integrasehemmer-geeignete Patienten auch ein vergleichbares Design sein könnte, wobei man kein hohes Risiko eingeht. Wenn letztendlich die vorherige Therapie kein Integrasehemmer war, der versagt hat, dann würde man das Risiko ja auch ein bisschen minimieren, wenn man deeskaliert; das wollte ich nur sagen. Wenn man Raltegravir-Versager hatte, ist das Risiko, hier Dolutegravir einzusetzen, natürlich höher; das ist völlig klar.

Aber ich habe noch eine Frage an Herrn Stoll. Sie hatten vorher gesagt, dass es sehr nachvollziehbar gewesen ist, dass die Patienten hier mehr Nebenwirkungen erfahren. Ich hätte jetzt eher gesagt, dass Patienten, die stabil eingestellt sind, eine potenziell immer noch lebensbedrohliche Erkrankung haben, doch eher relativ schwer zu rekrutieren sind und dass sie auch weiche Kernfaktoren brauchen, um sozusagen für eine Studienteilnahme motiviert zu werden, welche dann – und die Zulassung hat es ja gezeigt – natürlich nicht im virologischen Ansprechen liegen können, aber eben andere weiche Faktoren, die möglicherweise eben eine Tendenz zu Nebenwirkungen, eine Tendenz zu Unverträglichkeiten haben, irgendetwas, was nicht hart genug ist, um die Therapie abubrechen, aber was letztendlich schon irgendwie latent eine Unzufriedenheit beinhaltet. Trotzdem haben diese Patienten, die sich sozusagen motivieren ließen, weil sie möglicherweise mit der Vortherapie irgendwie nicht so ganz zufrieden waren, vermehrt die neue Therapie abgebrochen. Das heißt, sie haben, obwohl sie möglicherweise – ich will das

einmal subjektiv sagen – als Motivationsgrund, um daran teilzunehmen, irgendeine latente Unzufriedenheit hatten, trotzdem eher die neue Substanz abgebrochen als die alte, was ja jetzt eher kontraintuitiv wäre. Von daher ist für mich sozusagen das Design, zu sagen, die mussten ja alle abbrechen in der Kontrollgruppe, nicht so richtig nachvollziehbar, wenn ich ganz ehrlich bin.

Herr Christensen, Sie haben vorher gesagt, wenn Sie dabei gewesen wären beim Design, hätten Sie vielleicht manches anders gemacht. – Ich glaube, Herr Stoll, Sie haben Beratertätigkeiten auch bei Viiv Healthcare. Das heißt, Sie hätten da möglicherweise, wenn Sie sich mit Herrn Christensen abgesprochen hätten, hinsichtlich des Designs etwas machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stoll bitte; direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Stoll (DAIG): Da es eine randomisierte Studie ist, kommen Sie natürlich aus dem Dilemma nicht heraus, dass Sie zu einer Baseline dann auch Patienten zu haben – – Wenn sie jetzt nur auf Unzufriedene rekrutiert hätte, dann wären 50 Prozent natürlich höchst unglücklich gewesen, dass sie nun per Losentscheid auf der Therapie bleiben, mit der sie unzufrieden sind. Es war gerade Einschlusskriterium, dass sie mindestens sechs Monate – ich weiß nicht, wie lange die Zeit der stabilen Vorbehandlung jetzt realiter genau war; es war deutlich länger – bereits eingestellt sein mussten, und es war eben eine Mischung aus Einsicht in so ein strategisches Geschehen, was ja für eine lange eigene Therapielperspektive noch eine Bedeutung hat. Das andere kann man dabei nicht völlig ausschließen, dass natürlich auch welche dabei sind, die sich gesagt haben, na, vielleicht wird es damit weniger – aber das mag ja schon das Gefühl sein, ach, wenn es ein bisschen weniger Chemie ist, umgangssprachlich gesagt, ist das vielleicht gut –, und dann war es eben doch nicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Frau Bickel und dann Frau Müller.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage an die Kliniker. Wenn Sie im Label behandeln, Sie also weder eine Umstellungsindikation wegen Nebenwirkungen noch eine Umstellungsindikation wegen Therapieversagens haben, was könnten das denn noch für Patienten sein, außer dass sie möglicherweise langfristig Folgeschäden aufgrund einer Dreierkombination und jetzt eben Reduktion eines Wirkstoffes haben? Was könnten das sonst noch für Patienten sein, oder wen würden Sie darauf einstellen, allerdings unter dem Blickwinkel, dass es im Label sein muss?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich glaube, man muss noch einmal sagen, dass tatsächlich die meisten Patienten auf ihrem Dreifachregime gut laufen und dass das nach wie vor auch in der Leitlinie erst einmal die Therapie der Wahl ist. Nebenwirkungen spielen im Label keine Rolle, sondern es geht um Patienten, die keine Resistenzen gegen diese beiden Substanzen haben. Es müssen Patienten sein, die über eine längere Zeit virologisch supprimiert sind; es müssen Patienten sein, die keine Hepatitis-B-Infektion haben. Es gibt, wie Sie schon richtig gesagt haben, natürlich Patienten, die eben andere Medikamente nicht vertragen. Aber es gibt auch jene Patienten, die tatsächlich Angst vor Langzeittoxizitäten haben, sodass für solche Patienten, wenn sie die Möglichkeit haben, zwei statt drei Substanzen mit gleicher

Wirksamkeit einzunehmen, dies durchaus interessant sein kann. Aber wir reden hier eben nicht von der Mehrheit der Patienten; das muss man noch einmal so deutlich sagen. Das ist eben noch kein breites Therapieprinzip – ich betone, noch; wir wissen nicht, was in den nächsten zehn Jahren passieren wird –, Patienten auf ein Two-Drug-Regime umzustellen, sondern es sind diese einzelnen Patienten, bei denen wir das machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Also klar, jetzt hier von der Indikation funktioniert es ja auch nicht. Aber warum nicht? Wäre das nicht irgendwie ein Ziel, es im Label auch in der Firstline anzuwenden? Wäre das nicht irgendwie anzustreben in „two drug“? Oder hat man da doch mehr Angst, dass irgendwann ein virologisches Versagen zustande kommt?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Es gibt solche Studien, wo genau das probiert wird, Two-drug-Regime auch in der Firstline einzusetzen. Da ist sicherlich ganz viel im Gang. Professor Stoll sprach es schon an: Damit würde man nicht beginnen wollen, sondern man beginnt natürlich zunächst einmal vorsichtig. Deshalb war mein Statement dazu, dass ich durchaus die Konzeption der Studien zur Testung der antiviralen Wirksamkeit für diese Zweifachkombination gut verstehen kann. Aber es gibt auch andere Substanzkombinationen, die getestet werden. Das ist also etwas, was sicherlich auch – – weiter untersucht werden wird/Zukunft hat/ Wie gesagt, ob das kommen wird, ob es breit kommen wird, weiß ich nicht – ich kann auch nicht in die Zukunft schauen –, aber es wird zumindest getestet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lüftenegger ergänzend.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Um den Punkt von Frau Bickel aufzugreifen: Two Drug Regimes werden in der Tat auch für naive Patienten entwickelt, in einer anderen Kombination aus Dolutegravir und Lamivudin. Diese Studien haben bereits ihren primären Endpunkt erreicht und sind bereits veröffentlicht worden, und hier konnte eine sehr gute und sehr vergleichbare Wirksamkeit gegenüber einer Triple-Therapie gezeigt werden. Darüber hinaus gibt es noch weitere Ansätze mit Carbotegravir und Rilpivirin; hier sprechen wir von langfristigen Depotinjektionen. Auch hierzu laufen gerade drei Zulassungsstudien. Das heißt, wir sehen das hier jetzt nicht nur beschränkt auf eine stabil vortherafierte Population, sondern sehen durchaus eine breitere Anwendung.

Vielleicht darf ich noch eine Anmerkung zu dem vorhergehenden Punkt äußern, nämlich zur Umstellindikation und der Motivation von Patienten. Tatsächlich sehen wir aus unserer Sicht mehr Motivation, in eine Therapie zu wechseln, beispielsweise auf den Two-drug-Regiment. Globale Umfragen haben ergeben, dass circa 70 % der Patienten sich durchaus besorgt in Bezug auf Lanzeitoxizitäten zeigen. Auch in den Leitlinien sieht man, dass eine Therapie bei möglichst minimaler Belastung des Patienten durchgeführt werden soll. Auch hier sehen wir einen klaren Vorteil von Two Drug Regimes. Darüber hinaus zeigen, obgleich wir unerwünschte Ereignisse im Behandlungsarm sehen, alle Patient Related Reported Outcomes, also alle Befragungen der Patienten, in eine gegenteilige Richtung, wo die Patienten sagen, dass sie unter Dolutegravir und Rilpivirin tendenziell besser aufgestellt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bis auf die Therapieabbrüche; da bin ich wieder bei Herrn Mayer. Das ist eben der Punkt: Alles das, was Sie sagen, ist intuitiv. Also, da wäre für

mich klar: Wenn ich die Alternative hätte und mir jemand sagen würde, okay, du hast die Alternative, jetzt auf zwei ja auch nicht trivialen Wirkstoffen zu laufen – wir sprechen ja hier nicht über weiße Salbe, sondern über Wirkstoffe, die auch mit Nebenwirkungen verbunden sind –, dann ist es zunächst einmal intuitiv plausibel, dass ich das mache. Da ist eben der Punkt derjenige, den Herr Mayer eben angesprochen hat: Wenn ich mir die spezifischen UEs angucke, dann sage ich: Okay, komm, kannst dich darüber streiten, wie schwerwiegend das Hautjucken ist; bei den psychischen Dinge muss man ein bisschen mehr aufpassen, weil wir da ja durchaus Signale gesehen haben. Aber da sind wir eben auch gegenüber der alten zweckmäßigen Vergleichstherapie schon meilenweit von den Therapiestandards von vor etlichen Jahren entfernt; denn wir haben Efavirenz damals wegen der ZNS-Nebenwirkungen rausgeschmissen. Das haben Sie ausdrücklich beschrieben, Herr Stoll.

Aber umso schwieriger ist es für mich, zu verstehen, dass gerade die hochmotivierten Patienten, die sich eben Sorgen machen und sagen, ja, ich will so ein Langfristregime mit drei Wirkstoffen möglicherweise nicht haben, dann eben die Therapie abbrechen. Das ist für mich der Widerspruch, über den wir sicherlich noch diskutieren müssen. Das kann natürlich Ursachen haben, die wir nicht abbilden können, aber sei's drum. – Ich habe jetzt Frau Müller und dann Herrn Kaiser.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur noch eine kurze Nachfrage zu dem doch relativ hohen Anteil von Patienten im Comparator-Arm, wenn ich das richtig verstanden habe, die Therapieregime mit Efavirenz bekommen haben. Ich habe es doch richtig verstanden, dass das 37 % sind? Nun wissen wir ja – das wurde von Ihnen ja auch noch einmal bestätigt –, dass Efavirenz bezüglich der Nebenwirkungen relativ problematisch ist. Nun haben wir hier eine Zweifachkombi ohne Efavirenz.

Wie erklären Sie sich – – Also, da würde man doch tendenziell eher – ich meine, Herr Hecken hat es ja noch gesagt – eine Zweifachkombi gegen Dreifachkombi nehmen, und noch dazu wegen Efavirenz – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerade wenn ich mir die psychischen Dinge angucke und dann Efavirenz sehe, was wir wegen dieser psychischen Nebenwirkungen als zVT bestimmt haben, dann wird es, Entschuldigung, für mich völlig inplausibel.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Vielleicht darf ich kurz noch mal etwas dazu sagen. Ich sprach den Aspekt der Hautexantheme schon an. Man darf sich das nicht so vorstellen, dass Sie bei einem Medikament wie Efavirenz bei jedem Patienten Nebenwirkungen sehen. Das Problem ist tatsächlich, dass, wenn Sie solche Studien machen und die Patienten neu darauf eingestellt werden, dann eben viele mit einem Rash und mit psychiatrischen Problemen rausfliegen. Aber es gibt natürlich auch Patienten, die vier Jahre auf Efavirenz super laufen und denen es damit hervorragend geht; die haben gar nichts. Angesichts dessen, dass in solchen Studien die Patienten im Schnitt 4,5 Jahre vorbehandelt sind, dann haben Sie einfach eine Präselektion dieser Patienten, die sich eben auch unter solchen Regimen recht wohl gefühlt haben. Ansonsten hätten sie ja schon vorher gewechselt, haben sie aber nicht. Dann haben Sie einen Bias darin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Banik ergänzend und dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV Healthcare): Obwohl Herr Christensen das eigentlich auch schon beantwortet hat, will ich noch kurz auf Frau Müller antworten, dass eben genau diejenigen Patienten, die zu diesen Ereignissen neigen, ja schon ausgesiebt sind und es deshalb in der Studie eben nicht mehr haben. Das ist das Phänomen, was wir auch bezüglich der Abbrüche sehen. Es ist ja nicht so, dass wir überproportional viele Abbrüche im Dolutegravir/Rilpivirin-Arm haben, sondern wir haben sozusagen eine unterproportionale Anzahl im Vergleichsarm, weil eben diese Vorselektion stattgefunden hat. Insofern ist es eben auch vergleichbar mit der Vorgeschichte, und zu diesem Schluss ist ja auch die CHMP gekommen, indem sie gesagt hat: Wir sehen keine neuen Signale, wir finden diese Kombination unbedenklich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser bitte.

Herr Dr. Kaiser: Das ist für mich auch nicht unerwartet, was hierbei herauskommt. Wir drehen uns ja immer wieder weiterhin im Kreis. Wir sind einfach in einer Situation, in der unsinnige Studien gemacht werden, unsinnige Studien für die Fragestellung der Nutzenbewertung, nämlich bei tatsächlicher Behandlung von Patienten. Das Problem ist, dass der Hersteller in seinem Dossier auf Basis dieser unsinnigen Studie behauptet, er hätte einen Zusatznutzen für die Patienten, die er gar nicht untersucht hat. Das ist das Problem, vor dem wir hier stehen.

Wir haben ja nicht gesagt, diese Studien bewiesen, dass für Patienten, die eine Umstellungsindikation haben, Dolutegravir/Rilpivirin die schlechtere Wahl wäre. Nein, dafür haben wir gar keine Daten vorliegen. Für die Situation, wo man nicht umstellen würde, zeigen diese Studien – das hat nichts mit Bias zu tun –: Ein stabiles System zu verändern ist problematisch. Das ist nicht unerwartet. Aber warum macht man diese Studien? Warum kommt man nicht endlich einmal dazu?

Noch einmal: Vor vier Jahren gab es das Beispiel. Ich kann das, was Sie sagen, Herr Stoll, wirklich nicht nachvollziehen. Natürlich kann man Patienten so selektieren; auch bei anderen Indikationen wird das vorgemacht. Man kann entweder Patienten so selektieren, dass eine bestimmte Therapie die relevante ist, auch für die Vergleichsgruppe, oder man macht es offener und hat dann eben auch eine patientenindividuelle Therapie. Es gibt doch in anderen Indikationen diese Beispiele. Warum schaffen wir es in der HIV nicht, zu einer anderen Behandlung zu kommen? Andere machen das auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich an dieser Stelle, Herr Kaiser, dann durchaus zwischen einer Studie, aus der wir Vernünftiges für die Nutzenbewertung ableiten können, und einer Zulassungsstudie differenzieren möchte. Wenn wir jetzt eben sagen, bei der Zulassung war das Ziel, die Nichtunterlegenheit der Zweierkombination gegenüber der Dreierkombination zu zeigen, dann kann das durchaus ein zielführender Ansatz sein. Ob er dann für die Nutzenbewertung geeignet ist, ist eine andere Frage. Für die Zulassung hat es ja offenbar gereicht, die Nichtunterlegenheit nachzuweisen, weil da eben bestimmte Effekte bei den Nebenwirkungen anders gesehen wurden; das ist so. Für die Nutzenbewertung bin ich relativ nah bei Ihnen, ohne mich jetzt in irgendeiner Weise parteiisch zu machen. Ich darf mir das Wort von „unnützen Studien“ oder von „nicht zielführenden Studien“ nicht zu eigen machen; das ist ja ganz klar. Wenn die Regulatoren für die Zulassung sagen, okay, beweise einmal die Nichtunterlegenheit, egal mit wem, dann ist das okay; aber für uns ist es wenig aussagekräftig. – Okay. Dann sehe ich Frau Boldt, bitte.

Frau Dr. Boldt: Mich würde noch Folgendes interessieren: Sie sagten, die HIV-Patienten werden älter, sind morbider, haben wahrscheinlich auch mehr Medikamente; da könnte ja eine Zweierkombination gegenüber der Dreierkombination Vorteile haben, weil potenziell weniger Medikamenteninteraktionen auftreten können. Mich würde interessieren: Wie morbide waren die Patienten, wie viel Indikationen hatten sie gleichzeitig? Vielleicht können Sie auch sagen, wie viele Medikamente sie durchschnittlich hatten. Haben Sie daraus Erkenntnisse, dass die Zweierkombination weniger Medikamenteninteraktion hatte als bei einer Dreierkombination?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Insgesamt waren die Patienten im Schnitt 43 Jahre alt und hatten zu Baseline einen guten Immunstatus von um die 600 CD4-Helferzellen. Insgesamt war der Gesundheitsstatus dieser Patienten relativ gut. Über die Komedikation zu Baseline kann ich leider nicht viel sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, gut. – Noch einmal Frau Boldt bitte, anschließend Herr Bartmann.

Frau Dr. Boldt: Vielleicht zur Einschätzung der Kliniker: Können Sie Unterschiede von Zweierkombination zu Dreierkombination sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Das werden Sie sicherlich nicht in dieser Studie sehen, weil die Zielsetzung, wie ich glaube, eine andere war. Man darf einmal davon ausgehen, dass da sicherlich eher Patienten aufgenommen worden sind, die keine schweren Komorbiditäten und Ähnliches haben, weil Sie damit wahrscheinlich auch ein Studien-Outcome massiv verändern können. Man weiß das aus vorherigen Studien, man kennt das, welche Wechselwirkungen diese Medikamente haben, und es gibt – Herr Stoll hat es erwähnt – gute Untersuchungen dazu, dass eben die HIV-Patienten auch in Deutschland älter werden, mehr Medikamente bekommen. Insofern sind es eher erst einmal theoretische Erwägungen, dass man diese Zweifachkombination eben zum Beispiel bei Patienten einsetzt, die viele Komorbiditäten und Medikamente haben. Es wurde vorhin auch schon erwähnt, was das für Patienten sein könnten, die von einer solchen Zweifachtherapie profitieren; das wäre tatsächlich eine derartige Patientengruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Meine Frage zielt in eine ähnliche Richtung, bezieht sich also auch auf Zweier- bzw. Dreierkombination. Man kann sich ja vorstellen, dass eine Zweierkombination vielleicht deswegen günstiger sein könnte, weil dann auch das Risikoprofil von dem dritten Partner wegfällt. Aber es könnte auch sein, dass diese Dreierkombination ein ausgewogenes Verhältnis darstellt, etabliert ist. Meine Frage zielt jetzt darauf, inwieweit sich dann die Zweierkombination eignet. Inwieweit eignen sich also diese beiden speziellen Wirkstoffe Rilpivirin und Dolutegravir? Sind sie besonders gut geeignete Kandidaten, zusammenzugehen und in einer solchen Darreichungsform angewendet zu werden? Ich frage das auch bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen und speziell der potenziell neurotoxischen Kapazität oder dieses Potenzials der beiden Substanzen. Es geht also im

Zusammenhang mit den psychiatrischen und neurologischen Effekten, die wir hier finden, um die Frage der Hirngängigkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Lüftenegger bitte.

Herr Dr. Lüftenegger (ViiV Healthcare): Was die Daten oder die Evidenzlage von Dolutegravir und Rilpivirin betrifft, so haben wir unsere beiden Zulassungsstudien. Darüber hinaus gibt es Fallberichte und kleinere Kohorten, die diese Substanzkombination bereits untersucht haben. Auch hier hat man ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil in Kombination mit Carbotegravir und Rilpivirin gesehen. Da gibt es inzwischen Daten über drei Jahre. Auch diese Kombination aus Carbotegravir und Rilpivirin wurde insgesamt sehr gut vertragen.

Was die Gehirngängigkeit anbetrifft: Ja, so haben wir für beide Substanzen eine gute Penetration des ZNS. Wir sehen aber in den uns vorliegenden Studien und auch in den Kohortenstudien, sofern berichtet, keine zusätzlichen Signale in Bezug auf Depressionen oder andere psychiatrische Erkrankungen, die über das hinausgehen, was man in den Fachinformationen der einzelnen Substanzen oder auch in den Zulassungsstudien von Dolutegravir oder Rilpivirin gesehen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das okay, Herr Bartmann? – Okay. Dann schaue ich noch einmal in die Runde. – Keine Wortmeldung mehr.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch einmal die Diskussion der letzten eine Stunde und 15 Minuten zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Ingenhaag.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Diskussion und die Möglichkeit, hierzu abschließend Stellung zu nehmen.

Gern fasse ich aus unserer Sicht noch einmal die wesentlichen Punkte zusammen. Juluca zeigt aus unserer Sicht signifikante patientenrelevante Vorteile. Die Two Drug Regimes können langfristig zu Vorteilen gegenüber klassischen Triple-Therapien führen. Juluca bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten, und wir haben dargelegt, dass die beobachteten Nebenwirkungsraten zum Großteil von Grad 1 und 2 sind und die Unterschiede zur zVT aus einer Positivselektion der Studienpopulation über einen Reporting Bias resultieren. Aus unserer Sicht führt dies in der Gesamtschau zu einem Zusatznutzen für Juluca. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank für die spannende Diskussion jetzt in der letzten guten Stunde. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was jetzt hier diskutiert worden ist. Danke schön, dass Sie da waren, und gute Heimfahrt.

Schluss der Anhörung: 15:18 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: 2017-B-128 Rilpivirin/Dolutegravir

Stand: August 2017

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

Dolutegravir/Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> 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: Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (vom 05.01.2017) Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (vom 03.11.2016) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (vom 16.06.2016) Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) (vom 16.06.2016) 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	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

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

**Dolutegravir/Rilpivirin
zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	
---	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: (laut Beratungsanforderung geplantes Anwendungsgebiet)	
Dolutegravir/Rilpivirin NN	Dolutegravir/Rilpivirin zugelassen für Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 Kopien/ml HIV-1 RNA) und die keine bekannte oder vermutete Resistenz gegenüber einer der antiretroviralen Komponenten aufweisen.
Proteasehemmer (PI)	
Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Saquinavir ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Inivrase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Indinavir ist in Kombination mit antiretroviralen Nucleosidanaloga 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®	Fosamprenavir 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 Fosamprenavir 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 Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Fosamprenavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen.



II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Atazanavir
(ATV)
J05AE08
Reyataz®

Atazanavir 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.
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.
Die Entscheidung für Atazanavir sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.

Tipranavir
(TPV)
J05AE09
Aptivus®

Tipranavir 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**.
Tipranavir sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.
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 Tipranavir bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.
Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Tipranavir 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 Tipranavir leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Darunavir
(DRV)
J05AE10
Prezista®

Darunavir 400 zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimittel zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). Darunavir 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.

Darunavir 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:

- 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 $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen.

Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit Darunavir bei solchen ART- vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von Darunavir sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.

Darunavir 150 zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimittel zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1).

Darunavir 150 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2):

- 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.

Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit Darunavir bei solchen ART- vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von Darunavir sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.

Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)

Zidovudin
(ZDV/AZT)
J05AF01
Retrovir®

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.

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.

Didanosin
(ddl)
J05AF02
Videx®

Didanosin 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.



II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®	Stavudin 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 Stavudin sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.
Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Abacavir (ABC) J05AF06 Ziagen®	Abacavir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Der Wirksamkeitsnachweis von Abacavir 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.
Tenofovir disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®	Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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). Tenofoviridisoproxil wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Emtricitabin
(FTC)
J05AF09
Emtriva®

Emtricitabin 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 Emtricitabin 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.



Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)

<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jedes 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/ mm^3 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) J05AG04 Intelence®</p>	<p>Etravirin 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 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 Etravirin 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>Rilpivirin in Kombination mit anderen anti-retroviralen 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. Die Anwendung von Rilpivirin soll anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>

Integrase-Inhibitoren (INI)

<p>Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®</p>	<p>Raltegravir 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>
--	--

Elvitegravir ¹ (EVG) J05AX11 Vitekta®	Elvitegravir 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, bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen Elvitegravir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren.



Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

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/Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Kivexa®	Abacavir/Lamivudin 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/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 Truvada®	Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. 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 Tenofoviridisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.

<p>Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin (ABC/3CT/AZT) J05AR04 Trizivir®</p>	<p>Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin 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 Nukleosidanaloga beruhen. Der Nachweis des Nutzens von Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin 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-Nukleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin 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 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 Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin 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/ Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) J05AR06 Atripla®</p>	<p>Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil 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 Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil führen. Der Beleg des Nutzens von Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil umgestellt wurden. Zur Anwendung von Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.</p>



<p>Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) J05AR08 Eviplera®</p>	<p>Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil 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 Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden.</p>
<p>Cobicistat/ Elvitegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (COBI/EVG/FTC/TDF) J05AR09 Stribild®</p>	<p>Cobicistat/ Elvitegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil 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 Cobicistat/ Elvitegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil assoziiert sind.</p>
<p>Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®</p>	<p>Lopinavir/ Ritonavir 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 Lopinavir/ Ritonavir auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen.</p>
<p>Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (DTG/ ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®</p>	<p>Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin 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 untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p>

<p>Darunavir/ Cobicistat¹ (DRV/COBI) J05AR14 Rezolsta®</p>	<p>Darunavir/ Cobicistat 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 Darunavir/ Cobicistat sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).</p>
<p>Atazanavir/ Cobicistat² (ATV/COBI) J05AR15 Evotaz®</p>	<p>Atazanavir/ Cobicistat 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)</p>
<p>Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy®</p>	<p>Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid 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 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p>
<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (EVG/COBI/FTC /TAF) J05AR18 Genvoya®Fehler! Textmarke nicht definiert.</p>	<p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir- alafenamid 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>

² Zurzeit in Deutschland nicht im Handel



<p>Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovir- alafenamid (FTC/RPV/TAF) J05AR19 Odefsey®</p>	<p>Emtricitabin/ Ril-pivirin/ Tenofovir-alafenamid 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).“</p>
--	---

Andere antivirale Mittel

<p>Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®</p>	<p>Enfuvirtid 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.</p>
<p>Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®</p>	<p>Maraviroc 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 Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten.</p>
<p>Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®</p>	<p>Cobicistat 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.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 10.05.2017

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

Inhalt

Systematische Recherche:.....	18
Indikation:.....	18
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	20
Cochrane Reviews.....	27
Systematische Reviews	35
Leitlinien	56
Ergänzende Dokumente	69
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	83
Literatur:.....	86
Anhang.....	92

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Infektionen mit Humanen Immundefizienzvirus (HIV)* durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Erstrecherche umfasste den Zeitraum: 01.04.2011 bis 25.04.2016 und ergab 832 Quellen. Die Folgerecherche deckte den Zeitraum vom 25.04.2016 bis 01.02.2017 (Cochrane Reviews) respektive 06.02.2017 (Leitlinien, Systematische Reviews und Handsuche) ab und ergab 95 Treffer.

Die Treffer wurden in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Für die Synopse wurden nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. Insgesamt ergab dies 46 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Behandlung des humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1).

Abkürzungen:

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Anti-Retroviral Therapy



ARV	antiretroviral
ATV/r	Atazanavir/ritonavir-boosted
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
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
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat)
TRIP	Turn Research into Practice Database
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>G-BA, 2016 [17]. 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/Tenofoviralfenamid</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2016 [29].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. April 2016): 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.</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin in Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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 einer individuellen antiretroviralen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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 einer individuellen antiretroviralen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--	---



<p>G-BA, 2016 [12]. 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</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2016 [27] & IQWiG, 2016 [26].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 19. November 2015]: 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.</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>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 Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>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 Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2016 [18]. 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 (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2016 [31].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2015): 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. [Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren]</p> <p>Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche im Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>G-BA, 2017 [14]. 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/Tenofovirafenamid</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2016 [28].</p>	<p>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).</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid- /Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>
<p>G-BA, 2015 [11]. 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</p>	<p>Anwendungsgebiet: 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.</p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus</p>



<p>Vgl. IQWiG, 2014 [24]</p>	<p>Lamivudin) 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 <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin 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 <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. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. 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 <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. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [15]. 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.</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</p>

<p>Juni 2014</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [33]</p>	<p>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 <u>nicht belegt</u></p>
<p>G-BA, 2014 [10].</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 - Dolutegravir, 7. August 2014</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [23]</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 <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u></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 <u>nicht belegt</u>.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption 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 <u>geringen Zusatznutzen</u></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 <u>nicht belegt</u>.</p>
<p>G-BA, 2014 [9].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie</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</p>



<p>(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat, 18. September 2014</p>	<p>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> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2013 [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 – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil, 05. Dezember 2013</p> <p>Vgl. IQWiG, 2013 [25]</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir-disoproxil (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) Therapie-naive Patienten</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir-disoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <u>Ausmaß Zusatznutzen = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></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><u>Ausmaß Zusatznutzen = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p>
<p>G-BA, 2012 [16].</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, Tenofovir-disoproxil, 5. Juli 2012.</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> Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>

<p>Vgl. IQWiG 2012 [32] und [22]</p>	
<p>G-BA, 2012 [19]. 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, 05. Juli 2012 Vgl. IQWiG 2012 [30]</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> ⇒ 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 ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> ⇒ 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> Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>



Cochrane Reviews

Mbuagbaw L et al., 2016 [39]. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals.	1. Fragestellung To determine which non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, either EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as part of initial antiretroviral therapy for HIV infection in adults and children.
	2. Methodik Population: We included adults and children infected with HIV and without prior exposure to antiretroviral therapy (ART), and women who had received short courses of NNRTIs for the prevention of mother-to-child transmission. Intervention / Komparator: We considered triple-drug antiretroviral combination regimens for initial therapy containing two NRTIs plus either EFV or NVP at any dose (EFV + 2NRTIs versus NVP + 2NRTIs). Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• Primäre Endpunkte: The percentage of participants achieving undetectable plasma HIV RNA concentration (viral load) over time (virological success), Mortality, Progression to AIDS (clinical), all severe adverse events and discontinuation rate• Sekundäre Endpunkte: Change in mean CD4 cell count (immunological response), Treatment failure, Prevention of sexual transmission of HIV, Development of ART drug resistance, individual adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Twelve RCTs, which included 3278 participants Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualität der Studien:</u> This body of evidence includes twelve RCTs (3278 participants). The main methodological limitation in the included studies was the lack of blinding. Only one study was blinded (van den Berg-Wolf 2008). In most instances, this did not affect our rating of the quality of evidence for outcomes unlikely to be affected by a lack of blinding such as virological success, mortality and progression to AIDS. In two studies reported as abstracts, risk of bias was unclear in almost all the domains (Mateelli 2013; Sow 2006). The cut-off point used to define virological success also differed across studies, but this was related to the quality of the equipment available and did not seem to introduce any heterogeneity in measures of virological success. We did not downgrade for this. We downgraded when adverse events were graded using different scales, the definition of treatment failure

varied across studies, industry funded studies contributed most of the data for certain outcomes and confidence intervals were too wide. Overall the quality of the evidence ranged from high to very low.

- no difference between EFV and NVP in virological success (RR 1.04, 95% CI 0.99 to 1.09; 10 trials, 2438 participants; *high quality evidence*), probably little or no difference in mortality (RR 0.84, 95% CI 0.59 to 1.19; 8 trials, 2317 participants; *moderate quality evidence*) and progression to AIDS (RR 1.23, 95% CI 0.72 to 2.11; 5 trials, 2005 participants; *moderate quality evidence*).
- No difference in severe adverse events (RR 0.91, 95% CI 0.71 to 1.18; 8 trials, 2329 participants; *very low quality evidence*).
- no difference in discontinuation rate (RR 0.93, 95% CI 0.69 to 1.25; 9 trials, 2384 participants; *moderate quality evidence*) and change in CD4 count (MD -3.03; 95% CI -17.41 to 11.35; 9 trials, 1829 participants; *moderate quality evidence*).
- no difference in treatment failure (RR 0.97, 95% CI 0.76 to 1.24; 5 trials, 737 participants; *low quality evidence*).
- Development of drug resistance is stat. significantly less in the EFV arms (RR 0.76, 95% CI 0.60 to 0.95; 4 trials, 988 participants; *moderate quality evidence*).
- No studies were found that looked at sexual transmission of HIV.
- adverse events individually: EFV is associated with more people with impaired mental function (7 per 1000) compared to NVP (2 per 1000; RR 4.46, 95% CI 1.65 to 12.03; 6 trials, 2049 participants; *moderate quality evidence*) but fewer people with elevated transaminases (RR 0.52, 95% CI 0.35 to 0.78; 3 trials, 1299 participants; *high quality evidence*), fewer people with neutropenia (RR 0.48, 95% CI 0.28 to 0.82; 3 trials, 1799 participants; *high quality evidence*), and fewer people with rash (229 per 100 with NVP versus 133 per 1000 with EFV; RR 0.58, 95% CI 0.34 to 1.00; 7 trials, 2277 participants; *moderate quality evidence*).
No difference in gastrointestinal adverse events (RR 0.76, 95% CI 0.48 to 1.21; 6 trials, 2049 participants; *low quality evidence*), pyrexia (RR 0.65, 95% CI 0.15 to 2.73; 3 trials, 1799 participants; *low quality evidence*), raised alkaline phosphatase (RR 0.65, 95% CI 0.17 to 2.50; 1 trial, 1007 participants; *low quality evidence*), raised amylase (RR 1.40, 95% CI 0.72 to 2.73; 2 trials, 1071 participants; *low quality evidence*) and raised triglycerides (RR 1.10, 95% CI 0.39 to 3.13; 2 trials, 1071 participants; *low quality evidence*).
No difference in serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT; MD 3.3, 95% CI -2.06 to 8.66; 1 trial, 135 participants; *moderate quality evidence*), serum glutamic- pyruvic transaminase (SGPT; MD 5.7, 95% CI -4.23 to 15.63; 1 trial, 135 participants; *moderate quality evidence*) and raised cholesterol (RR 6.03, 95% CI 0.75 to 48.78; 1 trial, 64 participants; *moderate quality evidence*).
- subgroup analyses revealed that NVP increases mortality when given



	<p>once daily (RR 0.34, 95% CI 0.13 to 0.90; 3 trials, 678 participants; <i>high quality evidence</i>).</p> <p>No differences in the primary outcomes for patients who were concurrently receiving treatment for tuberculosis.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren: EFV and NVP are similarly effective in viral suppression, preventing HIV progression and reducing mortality. EFV is more likely to affect mental function, while NVP is more likely to cause signs of liver damage, reduced white blood cells and rash.</p>
<p>Magula N, Dedicoat M, 2015 [38].</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>⇒ <i>Low dose stavudine</i> 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>⇒ <i>High dose stavudine</i> 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>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Viral load < 200 copies/ml; Major side-effects leading to drug discontinuation such as lactic acidosis, pancreatitis or severe peripheral neuropathy</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> 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>

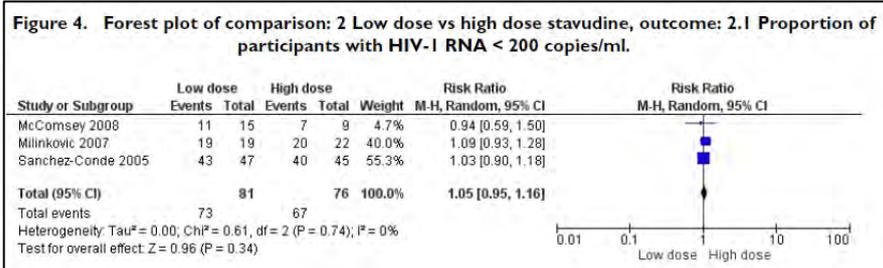
3. Ergebnisdarstellung

- studies were at a high risk of selection, performance/detection and selective outcome reporting biases

Primary Outcomes

Viral load < 200 copies/ml

- ⇒ cut-off for viral load suppression is reported at different levels in each 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



	<p>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.</p>
<p>Cruciani M et al., 2013 [4]. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV</p>	<p>1. Fragestellung ⇒ The aim of this review is to combine randomised, controlled trials to 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> <hr/> <p>2. Methodik 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). Intervention/Komparator: 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®)) 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. Endpunkte ⇒ <i>Primary Outcomes:</i> 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 Suchzeitraum: bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=1675) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung ⇒ low risk of bias trials in most of the domains considered ⇒ All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed after a successful treatment with PI containing ART. ⇒ <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 (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) no longer recommended by International Guidelines.</p>
<p>Shey MS et al., 2013 [44]. Co-formulated abacavir-lamivudine-</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>



zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS	<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> <ul style="list-style-type: none">• <i>Primary Outcomes:</i> suppression of viral activity;• <i>Secondary Outcomes:</i> CD4 cell count, Severe adverse events, Clinical lipodystrophy manifestations, Total cholesterol, Triglyceride level, Treatment adherence <p>Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche: bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2247)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Virological failure</u> (3 trials, n=1687)</p> <ul style="list-style-type: none">○ 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). <p><u>Virological suppression</u> (4 studies, n=2247)</p> <ul style="list-style-type: none">○ 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. <p><u>CD4+ cell counts:</u> 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),</p> <p><u>Severe adverse events:</u> no significant difference (4 trials; n=2247: RR 1.22, 95% CI 0.78 to 1.92, I²=62%, moderate quality of evidence)</p> <p><u>Hypersensitivity reactions:</u> no significant difference (4 trials, ; n=2247, RR 4.04, 95% CI 0.41 to 40.02, I²=72%, moderate quality of evidence).</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none">• We found that co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine remains a
--	--

	<p>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.</p> <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>Jiang J et al., 2016 [34]. Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung The purpose of this study is to review the evidence for DTG use in clinical settings, including its efficacy and safety.</p> <p>2. Methodik Population: therapy-naive HIV-positive patients Intervention / Komparator: DTG (INI) versus EFV (NNRTI) and RAL(INI) Endpunkt: virological and immunological responses, clinical and laboratory adverse events (AEs) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Juli 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Four unique studies were included with the use of DTG in antiretroviral therapy-naive patients. Qualitätsbewertung der Studien: GRADE and Jadad Score</p> <p>3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: Alle Studien hatten einen Jadad Score von 5. DTG combined with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) resulted in a significantly better virological outcome with a mITT relative risk (RR) of 1.07 (95 % confidence interval (95 % CI 1.03–1.12). Evidence further supported use of DTG had a better virological suppression in the 50 mg once daily group (mITT RR 1.07; 95 % CI 1.03–1.12) as well as in the sub-analysis in dolutegravir/efavirenz (DTG/EFV) and dolutegravir/raltegravir (DTG/RAL) groups (RR 1.09, 95 % CI 1.03–1.15; RR 1.06, 95 % CI 0.98–1.15, respectively). In the matter of safety of DTG-based regimen, the risk of any event was RR 0.98 (95 % CI 0.94–1.01), the risk of serious adverse events (AEs) was RR 0.84 (95 % CI 0.62–1.15), and the risk of drug-related serious AEs was RR 0.33 (95 % CI 0.13–0.79).</p> <p>4. Fazit der Autoren: These results show that DTG 50 mg given once daily combined with an active background drug provides superior virological control and fewer adverse reactions compared with raltegravir 400 mg or efavirenz 600 mg given twice daily.</p>
<p>Li SI et al., 2014 [37]. Effectiveness and Safety of Rilpivirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in</p>	<p>1. Fragestellung 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 Population: treatment-naive adults infected with HIV-1 Intervention: RPV (Rilpivirine)</p>

<p>Treatment-Naive Adults Infected with HIV-1: A Meta-analysis</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> <hr/> <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%) <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • The overall meta-analysis results demonstrated that non-inferior antiviral efficacy was observed in viral load comparable with EFV at 48 weeks (P > .05) • RPV is effective and safe for HIV-1-infected patients. However, only 4 trials and 2,522 patients were included in this meta-analysis, so more patients and higher quality, longer intervention randomized controlled trials are required to clarify the issues of the safety and efficacy of RPV in patients with HIV-1 infection.
<p>Hemkens LG et al., 2015 [21].</p> <p>Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis</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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy</p> <p>Intervention: TDF based treatment</p> <p>Komparator: any other ART without TDF</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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), $I^2=50\%$
 - 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
 - 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):
 - 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)
 - 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)
 - 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);

	<p>$I^2=0\%$;) <ul style="list-style-type: none"> ○ 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: 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>
<p>Kryst J et al., 2015 [36].</p> <p>Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</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> <p>2. Methodik</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> <p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Methodological quality of included studies:</i></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><i>Efavirenz vs non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) added to</i></p>



the background regimen (10 studies)

- NNRTI:
 - 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
 - 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; $p > 0.05$, $I^2 = 68\%$

Efavirenz vs integrase strand transfer inhibitor (InSTI) added to the background regimen (6 studies)

- InSTI:
 - 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

	<p><i>background regimen</i></p> <p><u>Vicriviroc (1 study):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> higher rates of virologic failure in vicriviroc groups (25 mg and 50 mg once a day) compared with efavirenz group <p><u>Maraviroc: 1study</u></p> <ul style="list-style-type: none"> no statistically significant differences in <ul style="list-style-type: none"> 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 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). 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. <p>4. Fazit der Autoren: 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 [43].</p> <p>Outcomes for Efavirenz versus Nevirapine-Containing Regimens for Treatment of HIV-1 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis</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> <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

Literaturrecherche: up to May 2013 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 (10 RCTs, 15 prospective cohort studies, 13 retrospective cohort studies)

Qualitätsbewertung der Studien:

- 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

	<ul style="list-style-type: none"> • data from RCT (n=6): RR 0.85 [0.73– 0.99], I² = 0% • data from observational studies (n=9): RR 0.65 [0.59–0.71]; I² =54% <p>Virologic success</p> <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. <p>4. Fazit der Autoren: 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 [35].</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> <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; I²=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; I²=21% and below 50 copies/ml (3 studies): RR 1.03; 95% CI: 0.95-1.11; p>0.05; I²=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; I²=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; I²=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; I²=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; I²=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; I²=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>
<p>Messiaen P et al., 2013 [40].</p> <p>Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors:</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review the evidence for integrase inhibitor use in clinical settings.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-infected patients (antiretroviral therapy-naive patients and</p>

<p>A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>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><i>Characteristics of the included studies →Tab. 3</i></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-naïve 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/RIT 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

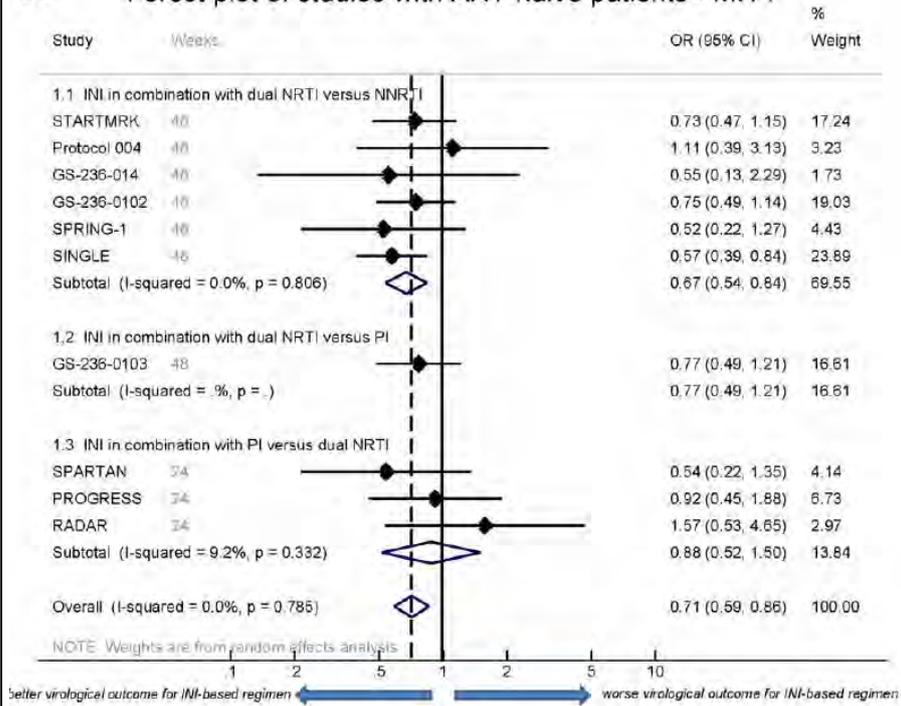
Results of MA for virological outcome (number of patients achieving HIV RNA below 50 copies/ml)

→Figure

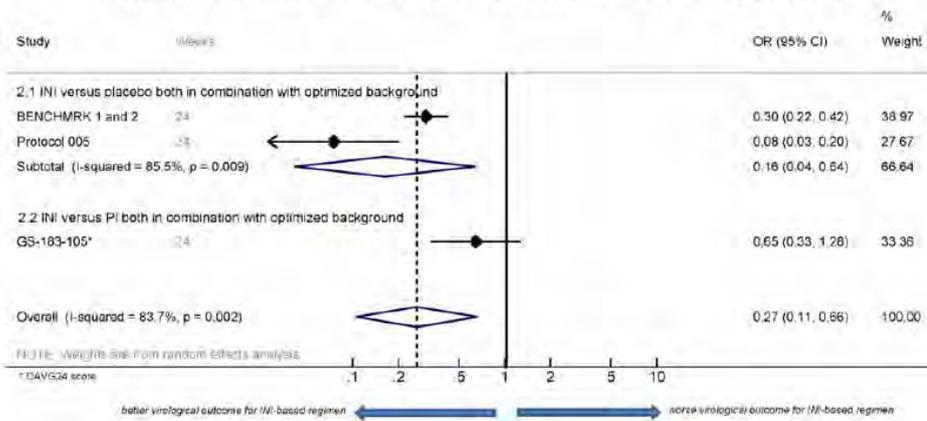
A: treatment naïve patients

B + C: treatment experienced patients

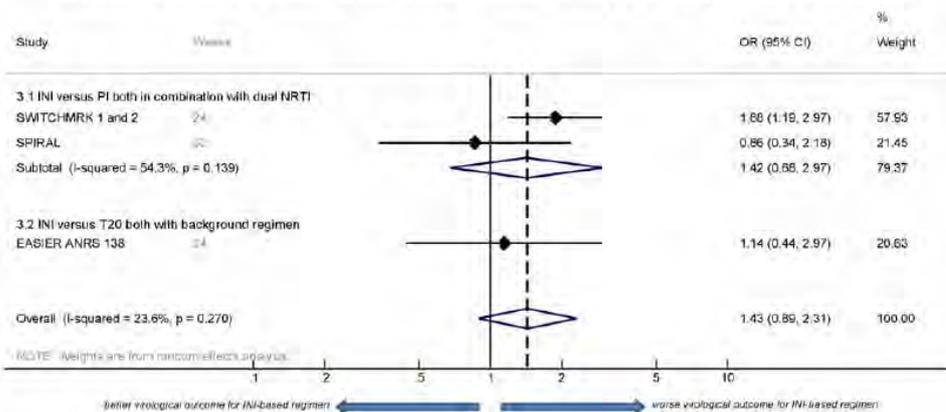
A Forest plot of studies with ART-naive patients - mITT



B Forest plot of studies with ART-experienced patients in case of virological failure - mITT



C Forest plot of studies with ART-experienced patients switching with suppressed viral load - mITT

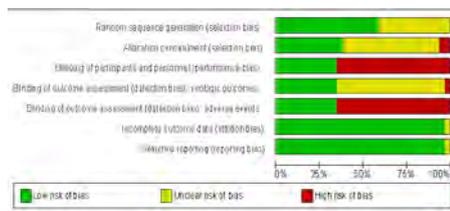




	<p>Figure 3. Forest Plot of mITT meta-analyses. Panel A: Forest plot showing the meta-analysis of mITT data extracted from studies with therapy-naïve patients. Besides an overall analysis, three sub-analyses for three different comparisons are depicted. The black line indicates OR = 1, signifying no 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.</p> <p>Summary:</p> <p>Therapy-naïve patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Treatment experienced patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Based on the meta-analyses, treatment with INIs in combination with dual NRTI showed to be more beneficial for treatment-naïve 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.</p>
<p>Cruciani M et al., 2014 [3]. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review the available evidence on efficacy of abacavir (ABC)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-infected adults (treatment naïve as well as antiretroviral-experienced participants)</p> <p>Intervention: abacavir-containing ART</p> <p>Komparator: non-abacavir-containing ART</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Suchzeitraum: up to June 2014 (update of search performed for Cruciani 2011)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Heterogenität: assessment of statistical heterogeneity using Tau², Cochran's Q and I² statistics.</p>

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 (I² > 75%).

4. Fazit der Autoren: Our cumulative, cross-sectional data suggest a similar



	<p>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 [45].</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><i>Study quality</i></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><i>NRTI-only maintenance therapy after suboptimal regimens</i></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><i>Maintenance therapy after successful first line ART therapy in ART naïve subjects</i></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

	<p>treatment option compared to continuation of a PI-based regimen (based on virological failure)</p> <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 <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: 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>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> <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 International AIDS Society, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): n=5 (1249 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias</p> <p>Funding by Bristol-Myers Squibb</p>



	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><i>Risk of bias</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 studies: adequate quality; 2 studies: acceptable <p>Table 2 Qualitative risk of bias assessment summary</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Sequence generation</th> <th>Allocation concealment</th> <th>Blinding*</th> <th>Incomplete outcome data addressed</th> <th>Free of selective reporting</th> <th>Free of other bias</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ghosh <i>et al.</i> 2010 [3]</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Gatell <i>et al.</i> 2007 [20]</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Wohl <i>et al.</i> 2012 [18]</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> </tr> <tr> <td>Squires <i>et al.</i> 2010 [14]</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Unclear</td> </tr> <tr> <td>Soriano <i>et al.</i> 2008 [19]</td> <td>Unclear</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Unclear</td> </tr> </tbody> </table> <p>*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.</p> <p><i>Efficacy results</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • virological efficacy: unboosted ATV vs PI/RTV: → n.s. <ul style="list-style-type: none"> ○ 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% <p><i>Safety results</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipid parameters: unboosted ATV vs PI/RTV <ul style="list-style-type: none"> ○ 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%) 	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
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																																					
<p>Ford N et al., 2013 [7]. Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: A Systematic Review</p>	<p>4. Fazit der Autoren: 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>1. Fragestellung To assess the comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine as a core component of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone</p> <p>2. Methodik Population: treatment-naïve or treatment-experienced HIV-positive adult</p>																																										

<p>and Meta-Analysis of Randomized Trials</p>	<p>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. (siehe Anhang: Tab.1 Study characteristics) <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, 95%CI 0.96–1.01). <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: 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 Keine Differenzierung nach Vorbehandlung</p>
<p>Ford N et al., 2015 [8]. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials</p>	<p>1. Fragestellung 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> <p>2. Methodik Durchführung des SR nach einem a priori definierten Protokoll 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary: drug discontinuation due to adverse event <ul style="list-style-type: none"> ○ Secondary: <ul style="list-style-type: none"> ○ severe (grade, 3–4) clinical adverse events, ○ severe laboratory adverse events, and ○ toxicity-related mortality. ○ proportion of patients experiencing neuropsychiatric adverse events <p>Suche: from inception to October 2014 in MEDLINE, EMBASE, LILACS, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 trials</p> <p>Qualitätsbewertung: Cochrane Risk of Bias Tool auf Einzelstudienenebene; GRADE für studienübergreifende Bewertung der Quality of Evidence</p>

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



	<p>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.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>für die sekundäre Endpunkten liegen keine Informationen bzgl. zugrundeliegender Studienanzahl und GRADE-Bewertung vor</p>
--	---

Leitlinien

<p>BHIVA 2016 [2].</p> <p>British HIV Association</p> <p>guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)</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 • For the 2016 interim update the panel reviewed newly licensed products and the writing panel developed a consensus opinion based on critic endpoints; appropriate sections were updated. Formal GRADE analysis of these products will be included in the 2017 update. Small changes were made to the virological failure section. All 2016 amendments are highlighted. <p>LoE/GoR: BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.</p> <p>Strength of recommendation</p> <table border="1" data-bbox="427 1205 1394 1395"> <tr> <td data-bbox="427 1205 555 1301">Grade 1</td> <td data-bbox="555 1205 1394 1301">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 data-bbox="427 1301 555 1395">Grade 2</td> <td data-bbox="555 1301 1394 1395">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> <p>Quality of Evidence</p> <table border="1" data-bbox="427 1424 1394 2042"> <tr> <td data-bbox="427 1424 555 1615">Grade A</td> <td data-bbox="555 1424 1394 1615">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 data-bbox="427 1615 555 1805">Grade B</td> <td data-bbox="555 1615 1394 1805">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 data-bbox="427 1805 555 1924">Grade C</td> <td data-bbox="555 1805 1394 1924">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 data-bbox="427 1924 555 2042">Grade D</td> <td data-bbox="555 1924 1394 2042">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>	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')	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.
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')												
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.												



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

The guidelines will be next fully updated and revised in 2017

Hinweis: Detaillierte Darstellung der Methodik sowie die Bewertung der Evidenz nach GRADE findet sich in den Appendixes der Leitlinie verfügbar

Empfehlungen

Adults

What to start

- We recommend that therapy-naïve PLWH start ART containing two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus one of the following: ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r), nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or integrase inhibitor (INI) (1A).

Table 5.1. Summary recommendations for choice of ART

	Preferred	Alternative
NRTI backbone	Tenofovir-DF and emtricitabine Tenofovir-AF 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 $\leq 100,000$ copies/mL except when initiated in combination with dolutegravir in which case abacavir/lamivudine can be used at any baseline viral load.

^c Tenofovir-DF/emtricitabine/elvitegravir/c fixed-dose combination should not be initiated in individuals with creatinine clearance < 70 mL/min; tenofovir-AF/emtricitabine/elvitegravir/c fixed-dose combination should not be initiated in patients with CrCl < 30 mL/min

^d Use recommended only if baseline viral load is $\leq 100,000$ 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.

Which nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone

- We recommend therapy-naïve individuals start combination ART containing tenofovir-DF and emtricitabine or tenofovir-AF and emtricitabine as the preferred NRTI backbone (1A).
- We suggest abacavir and lamivudine is an acceptable alternative NRTI backbone in therapy-naïve individuals. In those with a baseline viral load $> 100,000$, it should be used with caution if there are clinical reasons to prefer it over alternative NRTI backbones (2A).

The caution regarding baseline viral load does not apply if abacavir/lamivudine is

used with dolutegravir (2A).

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

Which third agent

recommend therapy-naïve individuals start combination ART containing zidovudine/zalcitabine, zalcitabine/zidovudine, zalcitabine/abacavir, zalcitabine/dolutegravir, zalcitabine/efavirenz, zalcitabine/rilpivirine, zalcitabine/zidovudine, zalcitabine/zidovudine/dolutegravir, zalcitabine/zidovudine/efavirenz, zalcitabine/zidovudine/rilpivirine, zalcitabine/zidovudine/dolutegravir/efavirenz, zalcitabine/zidovudine/rilpivirine/efavirenz, zalcitabine/zidovudine/dolutegravir/efavirenz/rilpivirine, zalcitabine/zidovudine/dolutegravir/efavirenz/rilpivirine/efavirenz, zalcitabine/zidovudine/dolutegravir/efavirenz/rilpivirine/efavirenz/rilpivirine as the third agent (1A).

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).

Erläuterungen Zusammenfassung: When selecting a third agent from either the preferred or alternative options, factors such as potential sideeffects, dosing requirements, dosing convenience, individual preference, co-morbidities, drug interactions and cost should be considered. In summary, efavirenz should no longer remain a preferred third agent and should now be considered an alternative. Because of similar critical treatment outcomes, atazanavir/r, darunavir/r, dolutegravir elvitegravir/c, raltegravir and rilpivirine are all recommended as preferred third agents (with the caveat that rilpivirine is only recommended within its licence in individuals with a baseline viral load less than 100,000 copies/mL).

Novel antiretroviral therapy strategies

- We recommend against the use of PI monotherapy as initial therapy for treatment-naïve patients (1C).
- 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 abacavir, tenofovir-DF or tenofovir-AF (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).

Individuals with no or limited drug resistance

- We recommend for individuals experiencing virological failure on first-line ART with wild-type virus at baseline and without emergent resistance mutations at failure, switch to a PI/r- or PI/c-based combination ART regimen is the preferred option (1C).
- We recommend individuals experiencing virological failure on first-line ART with wild-type virus at baseline and limited emergent resistance mutations (including two-class NRTI/NNRTI) at failure, switch to a new PI/r- or PI/c-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 or PI/c plus two-NRTI based regimens, with limited major protease mutations, switch to a new active PI/r or PI/c with the addition of at least one, preferably



two, active agents of which one has a novel mechanism of action (1C).

- We recommend against switching a PI/r or PI/c 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).

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 at an MDT inclusive of a virologist /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 twice-daily darunavir/r and one agent with a novel mechanism (an INI, maraviroc or enfuvirtide) with etravirine an option based on viral susceptibility (1C).
- We recommend in individuals without DRV resistance associated mutations, boosted-DRV can be given once daily (1C)
- We recommend individuals with extensive drug resistance including reduced darunavir susceptibility receive dolutegravir 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).

Individuals with limited or no therapeutic options when a fully viral suppressive regimen cannot be constructed

- We recommend accessing newer agents through research trials, expanded access and named individual programmes (GPP).
- 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 – this may well be the case where it is difficult to construct a regimen with three fully active drugs including a boosted PI (see Section 7.4) (2C).
- We recommend against discontinuing or interrupting ART (1B).
- We recommend against adding a single, fully active ARV because of the risk of further resistance (1D).
- We recommend against the use of maraviroc to increase the CD4 cell count when there is evidence for X4 or dual tropic virus (1C).
- We recommend in the context of triple class failure, where darunavir is being used as the boosted PI, it should be given with ritonavir twice-daily
- We recommend that in the context of triple-class failure and raltegravir/elvitegravir selected integrase resistance, twice-daily dolutegravir should be included as part of a new regimen where there is at least one fully active agent in the background regimen (1C).

Adolescents

Adolescents include all young people defined by WHO as those aged between 10 and 19 years, and young adults aged between 20 and 24 years [1]. For the purposes of these guidelines we will consider adolescents living with HIV by route of transmission: perinatally acquired HIV infection (PaHIV) and behaviourally infected HIV (BaHIV).

For behaviourally infected young people >18 years of age, the management of their HIV disease and associated considerations should be in accordance with BHIVA adult guidelines. The management of adolescents aged less than 16 years within paediatric care should be in accordance with Children's HIV Association (CHIVA) guidelines (<http://www.chiva.org.uk/professionals/health/guidelines/index.html>) and the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) treatment guidelines [2]. There are limited data and no randomised controlled trial data on long-term complications of PaHIV and ART exposure throughout physical maturity, and the following recommendations are based on pragmatic and good clinical practice.

8.9.1 Recommendations for management of HIV, ART and sexual and reproductive health specifically for perinatally acquired HIV

- Avoid standard-dose (600mg) efavirenz-based regimens in any young person <50kg, with any history of mental health or psychological or neurocognitive problems.

Young adults and adolescents (YAA) represent a uniquely vulnerable group who have poor health outcomes compared to younger children and older adults living with the same condition. This is a feature of lifestyle, adolescent behaviour, lack of engagement in health care services and primary care and often lack of social support. As such, any service providing care for YAA living with HIV must offer appropriate youth-centred services, with an open-door policy, non-judgemental care provision, and opening hours consistent with educational commitments.

8.9.2 UK Epidemiology for YAA with PaHIV

With antiretroviral therapy, the significant fall in HIV-associated morbidity and mortality for perinatally infected children has resulted in increasing numbers entering adolescence and transitioning towards adult services [3,4]. Over 90% of children diagnosed in the UK and reported to the National study of HIV and Pregnancy (NSHPC) are followed prospectively in the Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS; www.chipscohort.ac.uk). Data to the end of March 2014 shows that of 1873 children ever reported, 595 have already transferred to adult services, at a median age of transfer of 17 years [4].

8.9.3 Transition Process for YAA with PaHIV

Transfer to adult services had been associated with increased disease-related morbidity and mortality for a wide range of chronic conditions of childhood prompting the National Service Framework (NSF) 2004 to set standards for the healthcare of young people [5]. Subsequently the Department of Health (DH) has produced a wealth of resources to guide the development of transitional care services [6–8]. Transition is defined as 'A planned, purposeful, process resulting in the point of transfer to adult services'. While several different transition models are described, the key to a successful transition is communication, forward planning and maintaining a young person-centred approach [9,10]. HIV-specific transitional care guidance is available through CHIVA and set within the CHIVA Standards (www.chiva.org.uk) [10].

8.9.4 UK Epidemiology for YAA with BaHIV

Public Health England (PHE) surveillance data reveals 736/5,967 (12%) of new HIV diagnoses in 2013 were in young adults aged 15–24 years. Routes of transmission were: sex between men ($n=462$); heterosexual contact ($n=152$); and IVDU ($n=4$). Both the proportion and number of new HIV diagnoses among MSM aged 15–24 years have increased over the past decade, from 8.7% (250/2,420) in 2004 to 16% (460/2,950) in 2013 [11].

8.9.5 Neurocognitive impact of HIV in YAA

The neurocognitive impact of living with HIV on the developing adolescent brain is becoming increasingly apparent, with poorer school performance, increased psychiatric diagnoses and particular difficulties in executive functioning for PaHIV YAA [12–14]. Recent data suggest that more than two-thirds of treatment-naïve BaHIV YAA meet criteria for a diagnosis of HIV-associated neurocognitive disorders, with the most common deficits being in memory and fine motor skills [15]. Optimising virological control with further investigation and referral to expert neurology HIV clinics is recommended.

8.9.6 Antiretroviral therapy

8.9.6.2 Toxicity

At standard dose, increased efavirenz toxicity associated with higher plasma drug levels has been reported in adults of lower weight, a weight band that will include many YAA [19]. Additionally, reports of a potential increase in suicidal risk associated with efavirenz is of concern in an age group where suicide is the second most common cause of death in the UK, and is more than three times as common in males when compared to females [20]. Rates of suicide more than double in those aged 20–24 compared with those aged 15–19; suicide has been reported in PaHIV YAA in adult care [20,21].

Prolonged ART exposure resulting in lipodystrophy, at an age when body image is so important, may have a negative impact on psychological wellbeing and a potential impact on adherence to ART [22,23]. Growth stunting and delayed puberty in PaHIV YAA and dermatological conditions associated with HIV, such as scarring from shingles, molluscum contagiosum and seborrhoeic dermatitis may further exacerbate issues around body image and self worth. Multidisciplinary team assessment that includes dietetics, psychology and where appropriate, referral for cosmetic surgery is required.



WHO, 2016 [46]. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection (Second edition, 2016)	<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 2013</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none">• syst. Literaturrecherche,• Konsensusprozess <p>(Such)zeitraum: This edition updates the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs following an extensive review of evidence and consultations in mid-2015, shared at the end of 2015, and now published in full in 2016.</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>Age groups and populations</p> <p>The following definitions for adults, adolescents, children and infants are used in these guidelines for the purpose of implementing recommendations for specific age groups. It is acknowledged that countries may have other definitions under national laws:</p> <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none">• An adolescent is a person 10–19 years of age inclusive.• A child is a person 1 to younger than 10 years of age.• An infant is a child younger than 1 year of age.

Existing recommendation (not changed in 2016)

The recommendation was published in previous WHO guidelines. The source of the guideline is provided with the recommendation. These recommendations have not been reviewed or changed in 2015. The evidence base for these recommendations is included in the original source document.

Existing recommendation (reviewed and updated in 2016)

The recommendation was published in previous WHO guidelines, and evidence to inform the recommendation was reviewed for this edition. The supplementary web annexes of this guideline include evidence to support the recommendation. Where changes have been made to the strength of the recommendation, this is noted in the relevant chapter.

NEW

New recommendation (2016)

The recommendation is new and published for the first time in these guidelines. These recommendations address new topic areas or replace previous recommendations. The supplementary web annexes of these guidelines provide evidence to support the recommendation.

What to start: First-line ART



Table 4.1. First-line ART regimens for adults, pregnant or breastfeeding women, adolescents and children

First-line ART	Preferred first-line regimens	Alternative first-line regimens ^{a,b}
Adults	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^c TDF + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,d} TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Pregnant or breastfeeding women	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + DTG ^{c,d} TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^{c,d} TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + NVP
Children 3 years to less than 10 years	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)
Children less than 3 years	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	ABC (or AZT) + 3TC + NVP

^a For adults and adolescents, d4T should be discontinued as an option in first-line treatment.

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

^c Safety and efficacy data on the use of DTG and EFV₄₀₀ in pregnant women, people with HIV/TB coinfection and adolescents younger than 12 years of age are not yet available.

^d Conditional recommendation, moderate-quality evidence.

^e EFV at lower dose (400 mg/day).

3TC lamivudine, ABC abacavir, AZT zidovudine, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NVP nevirapine, r ritonavir, TDF tenofovir.

First-line ART for adults

Recommendations

- First-line ART for adults^a should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) or an integrase inhibitor (INSTI).
- TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the following alternative options is recommended:
 - AZT + 3TC + EFV
 - AZT + 3TC + NVP
 - TDF + 3TC (or FTC) + NVP (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- **TDF + 3TC (or FTC) + DTG or TDF + 3TC (or FTC) + EFV 400 mg/day may be used as alternative options to initiate ART (conditional recommendation, moderate-quality evidence).** 
- Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence).

^a Adults include pregnant and breastfeeding women, for whom additional guidance is found in Box 4.3.

3TC lamivudine, AZT zidovudine, d4T stavudine, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, NVP nevirapine, TDF tenofovir
Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

First-line ART for adolescents

Recommendations

First-line ART for adolescents should consist of two NRTIs plus an NNRTI or an INSTI:

- TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, low-quality evidence).
- **TDF + 3TC (or FTC) + DTG or TDF + 3TC (or FTC) + EFV₄₀₀^a may be used as alternative options to initiate ART (conditional recommendation, low-quality evidence).** 

If preferred regimens are contraindicated or not available, one of the following alternative options is recommended (strong recommendation, moderate-quality evidence):

ABC + 3TC + EFV
ABC + 3TC + NVP
AZT + 3TC + EFV
AZT + 3TC + NVP
TDF + 3TC (or FTC) + NVP

^a EFV at a lower dose (400 mg/day).

First-line ART for children 3–10 years of age



Recommendations

For children 3 to less than 10 years of age, the NRTI backbone should be one of the following, in preferential order (conditional recommendation, moderate-quality evidence^a):

- ABC + 3TC
- AZT or TDF + 3TC (or FTC).

For children 3 years and older, EFV is the preferred NNRTI for first-line treatment and NVP is the preferred alternative (strong recommendation, low-quality evidence).

^a Strength of evidence reviewed in 2015.

What ART regimen to switch to (second- and third-line ART)

Table 4.15. Preferred second-line ART regimens for adults, adolescents, pregnant women and children

Population		Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents		2 NRTIs + EFV (or NVP) 2 NRTIs + DTG	2 NRTIs ^b + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs ^b + DRV/r ^c
Pregnant or breastfeeding women		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs ^b + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs ^b + DRV/r
Children	Less than 3 years	2 NRTIs + LPV/r	2 NRTIs ^b + RAL	Maintain the failing LPV/r-based regimen and switch to 2 NRTIs ^b + EFV at 3 years of age
		2 NRTIs + NVP	2 NRTIs ^b + LPV/r	2 NRTIs ^b + RAL ^d
	3 years to less than 10 years	2 NRTIs + LPV/r ^a	2 NRTIs ^b + EFV	2 NRTIs ^b + RAL ^d
		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs ^b + LPV/r	2 NRTIs ^b + ATV/r ^d

^a ATV/r can be used as an alternative PI for children older than 3 months of age.

^b If ABC + 3TC or TDF + 3TC (or FTC) was used in the first-line failing regimen, AZT + 3TC should be used in second-line and vice versa.

^c RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen in adults and adolescents.

^d DRV/r can be used as an alternative PI option in special situations.

3TC lamivudine, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudine, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r or RTV ritonavir, RAL raltegravir.

Second-line ART for adults and adolescents

Recommendations

- Second-line ART in adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) plus 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).
- Heat-stable fixed-dose combinations of DRV/r can be used as an alternative boosted PI option for second-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence). 
- A combination of RAL plus LPV/r can be used as an alternative second-line ART regimen (conditional recommendation, low-quality evidence). 

Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Second-line ART for children

Recommendations

- After failure of a first-line LPV/r-based regimen, children younger than 3 years should be switched to a RAL-based second-line regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence). 
- After failure of a first-line LPV/r-based regimen, children older than 3 years should be switched to a second-line regimen containing two NRTIs plus EFV or RAL (conditional recommendation, very low-quality evidence). 
- After failure of a first-line NNRTI-based regimen, children should be switched to a boosted PI-based regimen. LPV/r or ATV/r are preferred (conditional recommendation, very 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).

Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Third-line ART



	<p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 INSTIs and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence). • Patients on a failing second-line regimen with no new ARV drug options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence). <p><small>Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).</small></p>																
<p>Gunthard HF et al., 2016 [20].</p> <p>Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016 Recommendation s of the International Antiviral Society–USA Panel</p>	<p>Zielsetzung/Fragestellung</p> <p>To provide updated recommendations for the use of antiretroviral therapy in adults (aged ≥18 years) with established HIV infection, including when to start treatment, initial regimens, and changing regimens, along with recommendations for using ARVs for preventing HIV among those at risk, including pre-exposure and post-exposure prophylaxis.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internationale Expertengruppe, • syst. Literaturrecherche, • Konsensusprozesse <p>Suchzeitraum: Comprehensive literature searches were conducted in the PubMed and EMBASE databases through April 2016.</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="427 1509 1219 1608"> <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="427 1662 1369 2007"> <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>	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
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																

Empfehlungen

Recommendations for When to Start Antiretroviral Therapy^a

- Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all viremic patients with established HIV infection, regardless of CD4 cell count (evidence rating A Ia).
- Initiation of ART is recommended as soon as possible in the setting of acute HIV infection (evidence rating B III).
- Planned discontinuation of early ART after a specific duration of treatment is not recommended outside a research setting (evidence rating A Ia).^b
- Initiation of ART is recommended for individuals who have persistent undetectable viral load without ART but have declining CD4 cell counts (evidence rating B III).

^a See text for essential details and cautions.

^b The recommendation or the evidence rating has not changed substantially since the 2014 report.

Recommendations for Initial ART Regimens^a

- Recommended initial regimens (listed in alphabetic order by INSTI component):
 - Dolutegravir/abacavir/lamivudine (evidence rating A Ia)
 - Dolutegravir plus TAF/emtricitabine (evidence rating A Ia)^b
 - Elvitegravir/cobicistat/TAF/emtricitabine (evidence rating A Ia)^b
 - Raltegravir plus TAF/emtricitabine (evidence rating A III)
- HLA-B*5701 testing should be performed prior to abacavir use (evidence rating A Ia); those who test positive should not be given abacavir (evidence rating A Ia).
- Tenofovir disoproxil fumarate is not recommended for individuals with or at risk of kidney or bone disease (osteopenia or osteoporosis) (evidence rating B III).
- Recommended initial regimens for individuals in whom an INSTI is not an option (listed in alphabetic order by non-INSTI component):
 - Darunavir (boosted) plus TAF (or TDF)/emtricitabine or abacavir/lamivudine (evidence rating A Ia)^b
 - Efavirenz/TDF/emtricitabine (evidence rating A Ia)
 - Rilpivirine/TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A Ia)^b
- Initial 2-drug regimens are recommended only in rare situations in which a patient cannot take abacavir, TAF, or TDF (evidence rating B Ia).
- HIV-infected pregnant women should initiate ART for their own health and to reduce the likelihood of HIV transmission to their infant (evidence rating A Ia).^c
- For HIV-infected patients with hepatitis B virus coinfection should initiate ART that contains TDF or TAF (evidence rating A Ia), lamivudine or emtricitabine, and a third component (evidence rating A Ia).
- Entecavir may be used to treat hepatitis B virus infection (evidence rating A III). If HIV RNA is not suppressed, entecavir should be avoided because it can select for drug-resistant HIV (evidence rating A III).
- HIV-infected patients with hepatitis C virus coinfection should start an ART regimen with drugs that do not have significant drug interactions with hepatitis C virus therapies (evidence rating A Ia).
- Tenofovir disoproxil fumarate is not recommended for patients with osteopenia or osteoporosis (evidence rating B III).
- Monitoring for development of kidney disease with estimated glomerular filtration rate, urinalysis, and testing for glycosuria and albuminuria or proteinuria is recommended when ART is initiated or changed and every 6 months (along with HIV RNA) once HIV RNA is stable (evidence rating B III).
- Tenofovir disoproxil fumarate should be avoided or dose adjusted in patients with a creatinine clearance rate below 60 mL/min (evidence rating A Ia).
- Tenofovir alafenamide is not recommended in patients with a creatinine clearance rate below 30 mL/min (evidence rating A Ia).
- Tenofovir disoproxil fumarate or TAF should be discontinued if a patient's renal function worsens, particularly if there is evidence of proximal tubular dysfunction (evidence rating A Ia).
- HIV-infected patients with end-stage renal disease should be evaluated for kidney transplantation with expectation of high rates of patient and graft survival (evidence rating A Ia).

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; INSTI, integrase strand transfer; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

^a See text for essential details and cautions. Components separated with a slash (/) indicate that they are available as coformulations.

^b TDF may be substituted for TAF if TAF is not available for the patient.

^c The recommendation or the evidence rating has not changed substantially since the 2014 report.



Ergänzende Dokumente

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD), 2013 [6].
(Hinweis: neuer Stand: 17.03.2013, gültig bis 16.03.2018 aber keine inhaltlichen Änderungen)

Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Leitlinie der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) und der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD)

Anmerkung:

- Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund der limitierten Evidenz in der Patientenpopulation unter 18 Jahre als deutsche Leitlinie ergänzend dargestellt; im AWMF-Leitlinienregister als S1-Leitlinie klassifiziert; Recherche und Auswahl der Literatur unklar, Methodik der Konsensfindung nicht beschrieben
- Zielpopulation hinsichtlich Altersobergrenze nicht klar definiert (Kinder [im Alter von 0-14 Jahren?] oder auch Jugendliche [bis 18J.?]; Diskrepanz zwischen Leitlinientitel und formulierter Fragestellung)

Fragestellung: Einsatz antiretroviraler Therapie im Kindesalter

Methodik:

Empfehlungen basieren auf folgenden Grundlagen:

- 1) Diskussionen in der PAAD
- 2) Literaturrecherche in Medline nach RCTs bei Kindern im März 2011
- 3) Empfehlungen der US-amerikanischen Gesellschaft für Kinderärzte vom August 2010, die akutellen europäischen Therapieempfehlungen der PENTA 2009
- 4) Studienergebnisse zur ART bei Erwachsenen

Graduierung der Evidenz und Empfehlungen:

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

Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, (PAGAA), 2016 [42].

Fragestellung/Zielsetzung: Provide guidance to HIV care practitioners on the optimal use of ARV agents in HIV-infected infants, children, and adolescents (through puberty) in the United States.

These updated Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents Pediatric HIV



<p>Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection</p>	<p>Infection address the use of antiretroviral therapy (ART) for HIV-infected infants, children, and adolescents. In general, these guidelines are appropriate for the care and management of youth with sexual maturity rating (SMR, formerly Tanner staging) I-III, whereas the guidelines developed by the Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents are suitable for the care and management of adolescents in late puberty (SMR IV-V).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <p>The Panel is composed of approximately 32 voting members who have expertise in management of HIV infection in infants, children, and adolescents. Members include representatives from the Committee on Pediatric AIDS of the American Academy of Pediatrics and community representatives with knowledge of pediatric HIV infection. The Panel also includes at least one representative from each of the following HHS agencies: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Food and Drug Administration (FDA), Health Resources and Services Administration (HRSA), and the National Institutes of Health (NIH). A representative from the Canadian Pediatric AIDS Research Group participates as a nonvoting, ex officio member of the Panel. The US government representatives are appointed by their respective agencies; nongovernmental members are selected after an open announcement to call for nominations. Each member serves on the Panel for a 3-year term with an option for reappointment.</p> <p>A standardized review of recent relevant literature related to each section of the guidelines is performed by a representative of the François-Xavier Bagnoud Center and provided to individual Panel section working groups. The recommendations are generally based on studies published in peer-reviewed journals. On some occasions, particularly when new information may affect patient safety, unpublished data presented at major conferences or prepared by the FDA and/or manufacturers as warnings to the public may be used as evidence to revise the guidelines.</p> <p>Each section of the guidelines is assigned to a small group of Panel members with expertise in the area of interest. The members synthesize the available data and propose recommendations to the Panel. The Panel discusses all proposals during monthly teleconferences. Proposals are modified based on Panel discussion and then distributed with ballots to all Panel members for concurrence and additional comments. If there are substantive comments or votes against approval, the recommended changes and areas of disagreement are brought back to the full Panel (by email or teleconference) for additional review, discussion, and further modification to reach a final version acceptable to all Panel members. The recommendations in these final versions represent endorsement from a consensus of members and are included in the guidelines as official Panel recommendations.</p> <p><u>LoE / GoR</u></p>
---	--

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials <u>in children</u> ^a with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints
B: Moderate recommendation for the statement	I*: One or more randomized trials <u>in adults</u> with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints plus accompanying data <u>in children</u> ^a from one or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes
C: Optional recommendation for the statement	II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies <u>in children</u> ^a with long-term clinical outcomes
	II*: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies <u>in adults</u> with long-term clinical outcomes plus accompanying data <u>in children</u> ^a from one or more smaller non-randomized trials or cohort studies with clinical outcome data
	III: Expert opinion

^a Studies that include children or children and adolescents, but not studies limited to postpubertal adolescents

Developer: Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children—a working group of OARAC

Funding Source: Office of AIDS Research, NIH and HRSA
Financial Disclosure: All members of the Panel submit a financial disclosure statement in writing annually, reporting any association with manufacturers of ARV drugs or diagnostics used for management of HIV infections.

Sonstige methodische Hinweise

[...] Because licensure of drugs in children often is based on extrapolation of efficacy data from adult trials in addition to safety and PK data from studies in children, recommendations for ARV drugs often rely, in part, on data from clinical trials or studies in adults. Pediatric drug approval may be based on evidence from adequate and well-controlled investigations in adults if:

1. The course of the disease and the effects of the drug in the pediatric and adult populations are expected to be similar enough to permit extrapolation of adult efficacy data to pediatric patients;
2. Supplemental data exist on PKs of the drug in children indicating that systemic exposure in adults and children are similar; and
3. Studies are provided that support the safety of the drug in pediatric patients. [...]

Anmerkung FBMed: Die LL weist methodische Mängel insbesondere der Beschreibung/Darstellung zur Literaturrecherche auf. Es finden sich keine Informationen zu relevanten Angaben wie z.B. den genutzten/durchsuchten Datenbanken oder den Suchzeiträumen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob dieser LL eine systematische Recherche zugrunde liegt. Aufgrund der insgesamt geringen Evidenzlage zur relevanten Population, wurde die LL jedoch als ergänzende Quelle aufgenommen.

Empfehlungen

What to Start: Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children

- Selection of an initial regimen should be individualized based on a number of



factors including characteristics of the proposed regimen, patient characteristics, and results of viral resistance testing (**AIII**).

- For treatment-naive children, the Panel recommends initiating antiretroviral therapy with three drugs, including either a boosted protease inhibitor, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or integrase strand transfer inhibitor plus a dual nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor backbone.
(kein LoE/GoE angegeben)

Evidenzgrundlage für die Wahl zwischen INSTI, NNRTI oder PI/r ('Choosing Among an Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based, or a Boosted Protease Inhibitor-Based Initial Regimen'):

Preferred regimens for initial therapy include INSTI-, NNRTI-, or boosted PI-based regimens. The choice of regimen should be based on patient characteristics, especially age, results of viral drug resistance testing, drug efficacy and adverse events (AEs), patient and family preference, pill size, and dosing frequency.

Clinical trial data in children provide some guidance for choosing between an NNRTI-based regimen and a PI-based regimen for initial therapy. Three pediatric studies have compared an NNRTI-based regimen to a PI-based regimen and results varied based on age of the population studied and specific drug within the class.

- The **P1060 study** demonstrated superiority of a lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based regimen compared to a nevirapine-based regimen in HIV-infected infants and children aged 2 months to 35 months, regardless of prior maternal or infant exposure to peripartum single-dose nevirapine prophylaxis (21.7% vs. 39.6% death, virologic failure, or toxicity by Week 24 with prior nevirapine exposure and 18.4% vs. 40.1% with no prior exposure).

Anmerkung FBMed: Kinder zwischen 2 bis 35 Monaten!

- Those in the nevirapine group demonstrated greater, but not statistically significant, improvements in immunologic status and growth. Similar improved immune and growth parameters were also demonstrated in the **NEVEREST study** where children switched to a nevirapine regimen versus those who continued on a rito LPV/r regimen after achieving virologic control.

Anmerkung FBMed: Kinder zwischen 6 Wochen und 2 Jahren!

- **PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390)** compared a PI-based regimen and a NNRTI-based regimen in HIV-infected treatment-naive children aged 30 days to <18 years (the study did not dictate the specific NNRTI or PI initiated). In the PI-based group, 49% of children received LPV/r and 48% received nelfinavir; in the NNRTI-based group, 61% of children received efavirenz and 38% received nevirapine. After 4 years of follow-up, 73% of children randomized to PI-based therapy and 70% randomized to NNRTI-based therapy remained on their initial ART regimen. In both groups, 82% of children had viral loads <400 copies/mL.
Anmerkung FBMed: Population zwischen 30 Tagen und <18 Jahren!

- The **PROMOTE-pediatrics trial** demonstrated comparable virologic efficacy among children randomized to receive either an NNRTI or LPV/r-based ART.4 Children were aged 2 months to <6 years and had no perinatal exposure to nevirapine. Selection of NNRTI was based on age (children aged <3 years received nevirapine and those aged >3 years primarily received efavirenz). At 48 weeks, the proportion with HIV RNA level <400 copies/mL at 48 weeks was 80% in the ritona LPV/r arm versus 76% in the NNRTI arm, a difference of 4% and not statistically significant (95% CI: -9% to +17%).

Anmerkung FBMed: Kinder zwischen 2 Monaten bis <6 Jahren!

- Clinical investigation of INSTI-based regimens in children has been limited to non-comparative studies demonstrating safety, tolerability, and PKs. The recommendation for an INSTI as part of an initial regimen is based largely on efficacy, tolerability and fewer drug-drug interactions in adult comparative trials showing superiority of INSTI-containing compared to PI-containing and NNRTI-containing regimens and small studies in ART-naive adolescents. [...]

Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens (Integrase Strand Transfer Inhibitor plus Two-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Backbone): Three INSTIs—dolutegravir, elvitegravir and raltegravir—are licensed for the treatment of ARV-naive HIV infected adults. These agents have quickly become the preferred regimen in adults because of their virologic efficacy, lack of drug-drug interactions and favorable toxicity profile. Raltegravir is licensed for treatment of HIV-infected children as young as age 4 weeks. Dolutegravir is approved for use in adolescents aged ≥12 years and studies in younger children are under way. Elvitegravir has been studied in adolescents in two, fixed-dose combination regimens and in combination with two NRTIs and ritonavir boosting. At this time, only one fixed-dose combination has sufficient experience in adolescents to recommend

Raltegravir

Raltegravir is FDA-approved for treatment of HIV-infected children aged ≥4 weeks and weighing ≥3 kg. It is available in film-coated tablets, chewable tablets, and single packets of granules for oral suspension.

Efficacy in Clinical Trials:

- Raltegravir has been evaluated in three large randomized clinical trials (RCTs) in adults, STARTMRK, SPRING-2, and ACTG A5257. In STARTMRK, a raltegravir-containing regimen was compared to an efavirenz-containing regimen. At 48 weeks, raltegravir was non-inferior. However, with longer follow up of 4 and 5 years, more patients discontinued efavirenz and raltegravir was found to be superior.¹⁶⁻¹⁸
- SPRING-2 compared raltegravir to dolutegravir and demonstrated non-inferiority of dolutegravir.³
- ACTG A5257 compared raltegravir to ATV/r and DRV/r; all regimens had equivalent virologic efficacy but raltegravir had better tolerability.¹⁹
- Raltegravir has been studied in infants, children and adolescents in an open-label trial, IMPAACT P1066, to evaluate PK, safety, tolerability, and efficacy. In children and adolescents (96 treated at final dose of raltegravir), aged 2 through 18 years, who were mostly drug-experienced, 79.1% of the patients achieved a favorable viral load (HIV viral load <400 copies/mL or ≥1 log₁₀ decline in viral load). Infants and toddlers aged ≥4 weeks to <2 years were also enrolled in P1066 and received treatment with raltegravir oral suspension. At weeks 24 and 48, 61% of the infants (14 of 23 infants) had an HIV viral load <400 copies/mL.²⁰⁻²²

Adverse Events:

- Raltegravir has a favorable safety profile.
- In P1066, drug-related adverse AEs included one child each with psychomotor hyperactivity and insomnia, rash, and elevated transaminases.

Table 7 (*siehe unten*) provides a list of Panel-recommended regimens that are “Preferred,” “Alternative” or for “Use in Special Circumstances;” recommendations vary by age, weight, and sexual maturity rating.



	<p>Table 7. Antiretroviral Regimens Recommended for Initial Therapy for HIV Infection in Children</p> <p>[...]</p> <table border="1" data-bbox="491 389 1414 571"> <thead> <tr> <th colspan="2">Preferred Regimens, continued</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Children Aged ≥3 Years to <12 Years</td> <td>Two NRTIs plus ATV/r</td> </tr> <tr> <td>Two NRTIs plus twice daily DRV/r</td> </tr> <tr> <td>Two NRTIs plus EFV^a</td> </tr> <tr> <td>Two NRTIs plus LPV/r</td> </tr> <tr> <td>Two NRTIs plus RAL^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>Preferred 2-NRTI Backbone Options for Use in Combination with Additional Drugs</p> <table border="1" data-bbox="491 680 1450 745"> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Children Aged ≥3 Months and <12 Years</td> <td>ABC plus (3TC or FTC)</td> </tr> <tr> <td>ZDV plus (3TC or FTC)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Alternative 2-NRTI Backbone Options for Use in Combination with Additional Drugs</p> <table border="1" data-bbox="491 855 1414 974"> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Children Aged ≥2 Weeks</td> <td>ddl plus (3TC or FTC)</td> </tr> <tr> <td>ZDV plus ddl</td> </tr> <tr> <td>Children Aged ≥3 Months</td> <td>ZDV plus ABC</td> </tr> <tr> <td>Adolescents at SMR III</td> <td>TDF plus (3TC or FTC)</td> </tr> </tbody> </table>	Preferred Regimens, continued		Children Aged ≥3 Years to <12 Years	Two NRTIs plus ATV/r	Two NRTIs plus twice daily DRV/r	Two NRTIs plus EFV ^a	Two NRTIs plus LPV/r	Two NRTIs plus RAL ^b	Children Aged ≥3 Months and <12 Years	ABC plus (3TC or FTC)	ZDV plus (3TC or FTC)	Children Aged ≥2 Weeks	ddl plus (3TC or FTC)	ZDV plus ddl	Children Aged ≥3 Months	ZDV plus ABC	Adolescents at SMR III	TDF plus (3TC or FTC)		
Preferred Regimens, continued																					
Children Aged ≥3 Years to <12 Years	Two NRTIs plus ATV/r																				
	Two NRTIs plus twice daily DRV/r																				
	Two NRTIs plus EFV ^a																				
	Two NRTIs plus LPV/r																				
	Two NRTIs plus RAL ^b																				
Children Aged ≥3 Months and <12 Years	ABC plus (3TC or FTC)																				
	ZDV plus (3TC or FTC)																				
Children Aged ≥2 Weeks	ddl plus (3TC or FTC)																				
	ZDV plus ddl																				
Children Aged ≥3 Months	ZDV plus ABC																				
Adolescents at SMR III	TDF plus (3TC or FTC)																				
<p>Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, 2016 (Version auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11.12.2015) [5].</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Therapie der HIV</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: siehe <u>„sonstige methodische Hinweise“</u></p> <p>LoE/GoR</p> <p>Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung wurden in folgender Weise abgestuft:</p> <table border="1" data-bbox="507 1335 1422 1574"> <thead> <tr> <th>Einstufung</th> <th>Erklärung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Soll erfolgen“</td> <td>Die Therapie ist eindeutig indiziert.</td> </tr> <tr> <td>„Sollte erfolgen“</td> <td>Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.</td> </tr> <tr> <td>„Kann erfolgen“</td> <td>Die Therapie ist vertretbar.</td> </tr> <tr> <td>„Soll nicht erfolgen“</td> <td>Die Therapie ist nicht indiziert.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen wurden wie folgt abgestuft:</p> <table border="1" data-bbox="507 1653 1422 1892"> <thead> <tr> <th>Einstufung</th> <th>Erklärung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Empfohlen“</td> <td>Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.</td> </tr> <tr> <td>„Alternative“</td> <td>Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.</td> </tr> <tr> <td>„Nicht empfohlen“</td> <td>Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.</td> </tr> <tr> <td>„Nicht angezeigt“</td> <td>Soll nicht gegeben werden.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Sonstige methodische Hinweise:</u> Diese Leitlinie stellt eine konsensbasierte S2k-Leitlinie dar. Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von 'Evidenz'- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der 'Evidenz' zugrunde liegt. Somit wurde sie lediglich als</p>	Einstufung	Erklärung	„Soll erfolgen“	Die Therapie ist eindeutig indiziert.	„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.	„Kann erfolgen“	Die Therapie ist vertretbar.	„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.	Einstufung	Erklärung	„Empfohlen“	Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.	„Alternative“	Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.	„Nicht empfohlen“	Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.	„Nicht angezeigt“	Soll nicht gegeben werden.
Einstufung	Erklärung																				
„Soll erfolgen“	Die Therapie ist eindeutig indiziert.																				
„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.																				
„Kann erfolgen“	Die Therapie ist vertretbar.																				
„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.																				
Einstufung	Erklärung																				
„Empfohlen“	Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.																				
„Alternative“	Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.																				
„Nicht empfohlen“	Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.																				
„Nicht angezeigt“	Soll nicht gegeben werden.																				

ergänzendes Dokument aufgeführt.

Initialtherapie der HIV-Infektion (empfohlene Wirkstoffe bzw. Kombinationen)

2.3 Nukleosid (NRTI)-/Nukleotidanaloga (NtRTI) bzw. Kombinationen

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien (84), ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich.

2.3.1 Empfohlene Kombinationen

Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Wo nötig (z.B. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Intoleranz), können Einzelsubstanzen verordnet werden.

Tenofovir-Disoproxilfumarat/Emtricitabin, TDF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und FTC ist in Kombination mit einem geboosteten PI, NNRTI oder INI gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin (85-87). TDF kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion und zu progredienter Niereninsuffizienz führen. Es geht mit

einer stärkeren Minderung der Knochendichte einher als die Kombination von Abacavir und Lamivudin (88;89). Die Kombination von TDF und FTC wird **empfohlen**.

Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin, TAF/FTC:

Tenofovir ist seit kurzem in einer Kombinationstablette mit FTC und Elvitegravir/Cobicistat als Tenofovir-Alafenamid (TAF) verfügbar. TAF weist eine geringere Nieren- und Knochentoxizität als TDF auf⁵ und wird in der o.g. Kombination anstelle von TDF **empfohlen**. Kurz nach dem Erscheinen dieser Leitlinien ist mit der Verfügbarkeit von TAF in weiteren Ein-Tabletten-Regimen und für freie Kombinationen zu rechnen.

Abacavir/Lamivudin, ABC/3TC:

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r, NNRTI oder INI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich. ABC kann eine u.U. lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) auslösen. Das Auftreten ist mit dem HLA-B*5701 Antigen assoziiert (90;91), dessen Vorhandensein vor Therapie ausgeschlossen werden muss (92). Trotz HLA-B*5701-Negativität können in Einzelfällen HSR auftreten, sodass die Notwendigkeit zur diesbezüglichen Aufklärung und Überwachung nicht entfällt. Die Langzeitverträglichkeit von ABC/3TC ist gut, bei niedriger Inzidenz von Lipoatrophie und Fettstoffwechselstörungen.

Die ACTG5202-Studie ergab eine virologische Unterlegenheit von ABC/3TC gegenüber TDF/FTC bei einer Plasmavirämie von >100.000 Kopien/ml sowohl bei Kombination mit ATV/r als auch mit EFV (93;94), eine Meta-Analyse von 12 klinischen Studien spricht ebenfalls für eine geringere Wirksamkeit als TDF/FTC (95), während eine weitere, wesentlich umfangreichere Meta-Analyse eine vergleichbare Wirksamkeit von ABC/3TC und TDF/FTC (96).

In einer Reihe von Kohortenanalysen und Fallkontrollstudien ergab sich eine Assoziation des aktuellen oder kurz zurückliegenden Abacavir-Gebrauchs mit dem Auftreten von Myokardinfarkten und Koronarerereignissen(97;98)⁶. Eine Metaanalyse randomisierter Studien bestätigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von ABC nicht (99;100). Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte der Einsatz von ABC dennoch sorgfältig abgewogen werden. Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als "**empfohlen**" erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B*5701-negativen Patienten⁷.

2.3.2 Weitere Kombinationen von Nukleosidanaloga

Tenofovir-DF/Lamivudin, TDF/3TC:

Tenofovir-DF kann auch mit 3TC kombiniert werden. Dabei kann von guter Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgegangen werden. Es existiert keine Fixkombination; die Kombination wurde in weniger Studien eingesetzt, und es gibt Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von bzw. mehr Resistenzen unter 3TC als unter FTC (101-105). Die Kombination stellt eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.



Zidovudin/Lamivudin, ZDV/3TC:

Für die Kombination ZDV/3TC liegen langjährige Erfahrungen vor; sie muss jedoch zweimal täglich eingenommen werden. Die virologische Wirksamkeit ist mit TDF/FTC (101;106-109) und ABC/3TC (110) vergleichbar, die Abbruchrate aufgrund der Toxizität jedoch höher als unter TDF/FTC. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellen etwas geringer (110;111). Es zeigte sich ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie unter ZDV/3TC gegenüber TDF/FTC. Es wird daher **nicht empfohlen**.

2.4 Integrase-Inhibitoren (INI)

Dolutegravir, DTG:

DTG weist in Kombination mit TDF/FTC und ABC/3TC im Vergleich zu EFV und DRV/r eine bessere virologische Wirksamkeit auf und ist RAL nicht unterlegen (67;69). Unter DTG traten im Vergleich zu EFV und RAL bei Therapieversagen seltener Resistenzmutationen auf; in der FLAMINGO-Studie kam es bei virologischem Versagen weder unter DRV/r noch unter DTG zu Resistenzmutationen. Dolutegravir wird für die Initialtherapie **empfohlen**.

Raltegravir, RAL:

RAL weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (112) und 96 Wochen (113;114) eine vergleichbare Wirksamkeit wie EFV plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere Wirksamkeit(72) auf. Wegen unterlegener virologischer Wirksamkeit einer Einmaldosierung (115) ist die Einnahme zweimal täglich erforderlich. RAL wird für die Primärtherapie **empfohlen**.

Elvitegravir, EVG, in Kombination mit TDF/FTC/Cobicistat und in Kombination mit TAF/FTC/Cobicistat:

EVG bedarf eines pharmakologischen „Boostings“ durch Cobicistat. Es ist nur als Kombinationspräparat (s.o.) verfügbar. In Kombination mit TDF/FTC ist es EFV und ATV/r nicht unterlegen bei vergleichbarer Häufigkeit von Nebenwirkungen (70;71;116;117). Nachteile sind pharmakokinetische Interaktionen mit Begleitmedikamenten aufgrund des „Boostings“ mit Cobicistat, die Beschränkung auf Patienten mit einer eGFR >70 ml/min/m² und eine höhere Rate an Resistenzmutationen bei Therapieversagen im Vergleich zu ATV/r. Ab Januar 2016 ist EVG in Kombination mit TAF/FTC/Cobicistat verfügbar, das gleicher Wirksamkeit eine geringere Toxizität aufweist und eine Anwendung bis zu einer eGFR von 30 ml/min/m² ermöglicht.

EVG wird als Kombinationspräparat mit TAF/FTC/Cobicistat mit den o.g. Einschränkungen **empfohlen**.

Als Kombinationspräparat mit TDF/FTC/Cobicistat stellt EVG eine **Alternative** dar.

2.5 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Rilpivirin, RPV:

RPV ist EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien nicht unterlegen (118-120). Einer besseren Verträglichkeit steht eine höhere virologische Versagerrate als unter EFV gegenüber, insbesondere bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL, für die es nicht zugelassen ist. Es traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und NRTI auf als unter EFV. Zur Förderung der Resorption muss es mit einer Hauptmahlzeit eingenommen werden. RPV weist eine pH-abhängige Resorption auf und kann daher nicht mit Protonenpumpen-Inhibitoren kombiniert werden. RPV wird einmal täglich gegeben und ist auch in einer Fixkombination mit TDF und FTC verfügbar (s. Appendix).

RPV wird in Kombination mit 2 NRTI mit den o.g. Einschränkungen und nur bei Pat. mit <100.000 Kopien/mL **empfohlen**. Diese Einstufung wurde mit mehrheitlicher Zustimmung vorgenommen (60%).

Efavirenz, EFV:

EFV ist Lopinavir/r und nicht mit Ritonavir geboosterten PI bezüglich der Virussuppression überlegen, im Falle eines Therapieversagens kommt es jedoch häufiger als unter PI/r und Dolutegravir zu Resistenzen (67). Es weist eine sehr gute Langzeitwirksamkeit auf. Unter EFV wurden allergische Exantheme, Fettstoffwechselstörungen und vor allem in den ersten Wochen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlafstörungen und Benommenheit beobachtet, die sich zumeist im Verlauf bessern. Weiterhin können psychiatrische Nebenwirkungen (Depression) auftreten. Eine Meta-Analyse klinischer Studien zeigte eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken bzw. von Suizidversuchen unter EFV-haltiger Therapie(121). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte EFV wegen Teratogenität im Tierversuch zurückhaltend eingesetzt werden. Ein genereller Verzicht in dieser Situation erscheint jedoch nicht notwendig (s. auch getrennte Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft). EFV ist auch als Fixkombination mit TDF und FTC verfügbar (s. Appendix).

EFV stellt in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga (s.o.) mit den o.g. Einschränkungen eine **Alternative** dar.

Nevirapin, NVP:

Für NVP gibt es weniger Daten aus randomisierten prospektiven Langzeitstudien zur Initialtherapie als für EFV. In zwei prospektiven randomisierten Studien hat es sich als ähnlich wirksam erwiesen (122;123). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (124), allerdings treten bei Therapieversagen häufiger Resistenzen auf (125). Nebenwirkungen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Die Rate an allergischen Exanthenen ist etwa gleich wie bei EFV. Unter NVP wurde eine höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Metaanalysen von prospektiven Studien (126) und Kohorten (127) weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen (Tabelle 2). Daher sollten Frauen mit CD4+-Zellzahlen >250/μL und Männer mit einer CD4+-Zellzahl >400/μL zur Therapieeinleitung kein NVP erhalten. Bei einer späteren Umstellung auf NVP ist die aktuelle CD4+-Zellzahl nicht prädiktiv (128). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung. Zu beachten ist eine 14-tägige Dosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Ersttherapie. Nevirapin wird wegen relativ hoher Resistenzraten und hoher Toxizität in Kombination mit 2 NRTI **nicht empfohlen**. Diese Einstufung erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (63%).

Etravirin, ETV:

ETV wies in einer Phase 2-Studie bei weniger Nebenwirkungen eine mit Efavirenz vergleichbare virologische Wirksamkeit auf (129). Es ist nur in der Therapie vorbehandelter Patienten gut untersucht, nur dafür und nur in Kombination mit einem PI/r zugelassen und wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

2.6 Proteaseinhibitoren (PI)

2.6.1 Empfohlene PI und Alternativen

Darunavir/r, DRV/r:

DRV/r wird in der Primärtherapie in einer Dosis von 800 mg einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es war in der ARTEMIS-Studie gegenüber Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen (130) und in einer weiteren per-protocol-Analyse nach 96 Wochen überlegen (131). In einer offenen Vergleichsstudie mit Dolutegravir war DRV/r bezüglich des virologischen Ansprechens signifikant unterlegen, ohne dass Resistenzen auftraten (69). DRV/r steht nicht in einer Koformulierung mit Ritonavir zur Verfügung. DRV kann auch mit Cobicistat⁸ anstelle von Ritonavir kombiniert werden (132), in Österreich auch als Fixkombination (s. Appendix). Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. DRV/r wird in Kombination mit 2 NRTI **empfohlen**.

Atazanavir/r, ATV/r:

ATV wird einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es ist LPV/r nach 48 und 96 Wochen nicht unterlegen, bei etwas höherer Ansprechrate als Lopinavir/r (133). Nichtunterlegenheit über 48 Wochen bestand auch im Vergleich mit NVP (124). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von EFV

vergleichbar (93;94). In der offenen ACTG 5257-Studie wurde unter ATV/r eine höhere Abbruchrate v.a. wegen Ikterus beobachtet. Die virologische Wirksamkeit war mit der von Darunavir/r vergleichbar (Literaturangabe ACTG5257). Eine Koformulierung mit Ritonavir steht nicht zur Verfügung. ATV kann auch mit Cobicistat⁸ anstelle von Ritonavir kombiniert werden (134). Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. ATV/r weist eine Assoziation mit der Entwicklung einer Nierenfunktions Einschränkung auf. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. ATV/r wird in Kombination mit 2 NRTI **empfohlen**. Diese Einstufung erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (60%, gegen diese Einstufung wurde ein Minderheitenvotum abgegeben).

Lopinavir/r, LPV/r:

LPV/r weist eine gute langfristige Wirksamkeit auf (60;135;136). Es wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich. Wesentliche Nebenwirkungen zeigen sich gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide) (133). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und eine Assoziation mit einer Niereninsuffizienz unter LPV/r beobachtet (137). Zur Einstufung als „nicht empfohlen“ bestand kein Konsens (40% dafür, 40% dagegen, 20% Enthaltungen). Die Einstufung von LPV/r als **Alternative** erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (55%, gegen diese Einstufung wurde ein Minderheitenvotum abgegeben).



	<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: 5%;"></th> <th style="width: 45%; padding: 5px;">Kombinationspartner 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 10px;"> <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="vertical-align: top; padding: 10px;"> <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 style="font-size: 0.8em; margin-top: 10px;">Tabelle 2: Empfohlene und alternative Kombinationen ¹Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre). ² Cave: Nicht bei HIV-RNA >100.000 K/mL (keine Zulassung) ³ Kein Einsatz bei Schwangerschaft im ersten Trimenon (s. Schwangerschafts-Therapieleitlinien (unter www.daignet.de))</p>	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 					
<p>Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p>						
	<p>Methodik Grundlage der Leitlinie</p>						

Adolescents (PAGAA), 2016 [41].

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Table 1. Outline of the Guidelines Development Process

Topic	Comment
Goal of the guidelines	Provide guidance to HIV care practitioners on the optimal use of antiretroviral agents (ARVs) for the treatment of HIV infection in adults and adolescents in the United States.
Panel members	The Panel is composed of approximately 45 voting members who have expertise in HIV care and research, and includes at least one representative from each of the following U.S. Department of Health and Human Services (HHS) agencies: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Food and Drug Administration (FDA), Health Resource and Services Administration (HRSA), and National Institutes of Health (NIH). Approximately two-thirds of the Panel members are non-governmental scientific members. The Panel also includes four to five community members with knowledge in HIV treatment and care. The U.S. government representatives are appointed by their respective agencies; other Panel members are selected after an open announcement to call for nominations. Each member serves on the Panel for a 4 year term with an option for reappointment for an additional term. See the Panel Roster for a list of current Panel members.
Financial disclosure	All members of the Panel submit a written financial disclosure annually, reporting any association with manufacturers of ARV drugs or diagnostics used for management of HIV infections. A list of the latest disclosures is available on the AIDSinfo website (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AA_FinancialDisclosures.pdf).
Users of the guidelines	HIV treatment providers
Developer	Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—a working group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)
Funding source	Office of AIDS Research, NIH
Evidence collection	The recommendations in the guidelines are based on studies published in peer reviewed journals. On some occasions, particularly when new information may affect patient safety, unpublished data presented at major conferences or prepared by the FDA and/or manufacturers as warnings to the public may be used as evidence to revise the guidelines.
Recommendation grading	As described in Table 2
Method of synthesizing data	Each section of the guidelines is assigned to a working group of Panel members with expertise in the section's area of interest. The working groups synthesize available data and propose recommendations to the Panel. The Panel discusses all proposals during monthly teleconferences. Recommendations endorsed by the Panel are included in the guidelines.
Other guidelines	These guidelines focus on ART use for HIV-infected adults and adolescents. For more detailed discussion on the use of antiretroviral therapy (ART) for children and pre-pubertal adolescents (SMR Stages I – III), clinicians should refer to the Pediatric Antiretroviral Guidelines . These guidelines also include a brief discussion on the management of women of reproductive age and pregnant women.
Update plan	The Panel meets monthly by teleconference to review data that may warrant modification of the guidelines. Updates may be prompted by new drug approvals (or new indications, dosing formulations, or frequency of dosing), new safety or efficacy data, or other information that may have an impact on the clinical care of patients. In the event of new data of clinical importance, the Panel may post an interim announcement with recommendations on the AIDSinfo website until the guidelines can be updated with the appropriate changes. Updated guidelines are available on the AIDSinfo website (http://www.aidsinfo.nih.gov).
Public comments	A 2-week public comment period follows release of the updated guidelines on the AIDSinfo website. The Panel reviews comments received to determine whether additional revisions to the guidelines are indicated. The public may also submit comments to the Panel at any time at contactus@idsinfo.nih.gov .

Aktualität: Last updated July 14, 2016; last reviewed July 14, 2016

LoE/GoR:

Basis for Recommendations

Recommendations in these guidelines are based upon scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a letter (A, B, or C) that represents the strength of the recommendation and a Roman numeral (I, II, or III) that represents the quality of the evidence that supports the recommendation (see Table 2).

Table 2. Rating Scheme for Recommendations

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints
B: Moderate recommendation for the statement	II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes
C: Optional recommendation for the statement	III: Expert opinion



Sonstige methodische Hinweise: Die LL weist methodische Mängel insbesondere der Beschreibung/Darstellung zur Literaturrecherche auf. Es finden sich keine Informationen zu relevanten Angaben wie z.B. den genutzten/durchsuchten Datenbanken oder den Suchzeiträumen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob dieser LL eine systematische Recherche zugrunde liegt. Aufgrund der insgesamt geringen Evidenzlage zur relevanten Population, wurde die LL jedoch als ergänzende Quelle aufgenommen.

Initialtherapie

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none">An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naive patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a pharmacokinetic (PK) enhancer (booster) (cobicistat or ritonavir).The Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) classifies the following regimens as Recommended regimens for antiretroviral therapy (ART)-naive patients: Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens:<ul style="list-style-type: none">Dolutegravir/abacavir/lamivudine³—only for patients who are HLA-B*5701 negative (A1)Dolutegravir plus either tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine³ (A1) or tenofovir alafenamide/emtricitabine (AII)Elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine (A1)Elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (A1)Raltegravir plus either tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine³ (A1) or tenofovir alafenamide/emtricitabine (AII)Protease Inhibitor-Based Regimens:<ul style="list-style-type: none">Darunavir/ritonavir plus either tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine³ (A1) or tenofovir alafenamide/emtricitabine (AII)On the basis of individual patient characteristics and needs, an Alternative regimen or, less frequently, an Other regimen, may be the optimal regimen for a particular patient. A list of Alternative and Other regimens can be found in Table 6.Given the many excellent options for initial therapy, selection of a regimen for a particular patient should be guided by factors such as virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance testing results, comorbid conditions, and cost. Table 7 provides guidance on choosing an ARV regimen based on selected clinical case scenarios. Table 8 highlights the advantages and disadvantages of different components in a regimen.
<p>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional</p> <p>Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion</p>

³ Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

Changes Since the Last Revision of the Guidelines

Since the last revision of the Adult and Adolescent Guidelines, new data from clinical trials and cohort studies, as well as experience in clinical practice, have prompted several changes to the list of Recommended, Alternative, and Other regimens for treatment-naive patients (siehe Tabelle unten)

Tabelle: Recommended, Alternative, and Other Antiretroviral Regimen Options for Treatment-Naive Patients

Recommended Regimen Options

Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.

INSTI plus 2-NRTI Regimen:

- DTG/ABC/3TC^a (A1)—if HLA-B*5701 negative
- DTG plus either TDF/FTC^a (A1) or TAF/FTC^b (A1)
- EVG/c/TAF/FTC (A1) or EVG/c/TDF/FTC (A1)
- RAL plus either TDF/FTC^a (A1) or TAF/FTC^b (A1)

Boosted PI plus 2 NRTIs:

- DRV/r plus either TDF/FTC^a (A1) or TAF/FTC^b (A1)

Alternative Regimen Options

Alternative regimens are effective and tolerable, but have potential disadvantages when compared with the Recommended regimens, have limitations for use in certain patient populations, or have less supporting data from randomized clinical trials. **However, an Alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.**

NNRTI plus 2 NRTIs:

- EFV/TDF/FTC^a (B1)
- EFV plus TAF/FTC^b (B1)
- RPV/TDF/FTC^a (B1) or RPV/TAF/FTC^b (B1)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm³

Boosted PI plus 2 NRTIs:

- (ATV/c or ATV/r) plus either TDF/FTC^a (B1) or TAF/FTC^b (B1)
- DRV/c (B1) or DRV/r (B1) plus ABC/3TC^a—if HLA-B*5701 negative
- DRV/c plus either TDF/FTC^a (B1) or TAF/FTC^b (B1)

Other Regimen Options

When compared with Recommended and Alternative regimens, Other regimens may have reduced virologic activity, limited supporting data from large comparative clinical trials, or other factors such as greater toxicities, higher pill burden, drug interaction potential, or limitations for use in certain patient populations.

If HIV RNA <100,000 copies/mL and HLA-B*5701 Negative:

- ATV/c (C1) or ATV/r (C1) plus ABC/3TC
- EFV plus ABC/3TC^a (C1)
- RAL plus ABC/3TC^a (C1)

Other Regimens to Consider when TAF, TDF, or ABC Cannot be Used:

- DRV/r plus RAL (B1) (C1)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm³
- LPV/r plus 3TC^a (B1) (C1)

^a 3TC may be substituted for FTC, or vice versa, if a non-fixed dose NRTI combination is desired.

^b The evidence supporting this regimen is based on relative bioavailability data coupled with data from randomized, controlled switch trials demonstrating the safety and efficacy of TAF-containing regimens.

Note: The following are available as coformulated products: ABC/3TC, ATV/c, DRV/c, DTG/ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, LPV/r, RPV/TAF/FTC, RPV/TDF/FTC, TAF/FTC, and TDF/FTC.

Key to Acronyms: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ATV/c = atazanavir/cobicistat; ATV/r = atazanavir/ritonavir; CD4 = CD4 T lymphocyte; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

Treatment experienced Patients: The management of treatment-experienced patients with virologic failure often requires expert advice to construct virologically suppressive regimens. Before modifying a regimen, it is critical to carefully evaluate the cause(s) of virologic failure, including incomplete adherence, poor tolerability, and drug and food interactions, as well as review HIV RNA and CD4 cell count changes over time, treatment history, and drug-resistance test results. If HIV RNA suppression is not possible with currently approved agents, consider use of investigational agents through participation in clinical trials or expanded/single-patient access programs. If virologic suppression is still not achievable, the choice of regimens should focus on minimizing toxicity and preserving treatment options while maintaining CD4 cell counts to delay clinical progression.

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Erstrecherche:

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	("hiv 1"[MeSH Major Topic] AND "drug therapy"[MeSH Terms])
#2	"hiv infections/drug therapy"[MeSH Major Topic]
#3	(((((("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	"hiv 1"[MeSH Major Topic]
#5	#3 OR #4
#6	((((((((((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	#5 AND #6
#8	#1 OR #2 OR #7
#9	(#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#10	(#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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.04.2016

#	Suchfrage
#1	("hiv 1"[MeSH Major Topic]) OR "hiv infections"[MeSH Major Topic]
#2	(Human immunodeficiency virus[Title]) OR HIV[Title] OR HIV1[Title] OR HIVI[Title]
#3	#1 OR #2
#4	(((((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	#3 AND #4
#6	#3 AND #4 Filters: Publication date from 2011/04/01 to 2016/04/25

Folgerecherche:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 01.02.2017

#	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 2016 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only)
#11	#1 or #4 or #6 Publication Year from 2016 to 2017, in Technology Assessments

SR, Meta-Analysen, HTAs in Medline (PubMed) am 06.02.2017



#	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 analy*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND 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 Filters: Publication date from 2016/04/25 to 2017/02/06

Leitlinien in Medline (PubMed)/ am 06.02.2017

#	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 2016/04/25 to 2017/02/06

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 (2016 interim update) [online]. London (GBR): BHIVA; 2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.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. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11.12.2015 [online]. Hamburg (GER): DAIG; 2015. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion.pdf.
6. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD).** Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen [online]. Registernummer 048 - 011. Version 03.2013 vom 17.03.2013. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2013. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011I_S1_Antiretroviralen_Therapie_bei_Kindern_und_Jugendlichen_03-2013.pdf.
7. **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.
8. **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.
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 – Cobicistat. Vom 18. September 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2064/2014-09-18_AM-RL-XII_Cobicistat_2014-04-01-D-104_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. Vom 07. August 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_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 – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. Vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 07.02.2017]. 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.
 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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. Vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2619/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovirafenamid_D-206_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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 05. Dezember 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_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 – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid vom 5. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2830/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_BAnz.pdf.
 15. **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: 07.02.2017]. 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.
 16. **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: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.
 17. **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/Tenofoviralafenamid. Vom 3. November 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2747/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228_BAnz.pdf.
18. **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 (neues Anwendungsgebiet). Vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2616/2016-06-16_AM-RL-XII_Rilpivirin_nAWG_D-209_BAnz.pdf.
 19. **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: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
 20. **Gunthard 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;316(2):191-210.
 21. **Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. HIV Clin Trials 2015;16(5):178-189.
 22. **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: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 136). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-10_Addendum_zum_Auftrag_A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir.pdf.
 23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A-14-08 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.05.2014. [Zugriff: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 221). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A14-34 [online]. Köln (GER): IQWiG; 18.12.2014. [Zugriff: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 265). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-34_Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 25. **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: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid - Addendum zum Auftrag



- A15-61; Auftrag A16-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 27.05.2016. [Zugriff: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 397). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-27_EVG-COBI-FTC-TAF_Addendum-zum-Auftrag-A15-61.pdf.
27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-61 [online]. Köln (GER): IQWiG; 30.03.2016. [Zugriff: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 380). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-61_Elvitegravir-CobicistatEmtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-49 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.10.2016. [Zugriff: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 447). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-49_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-30; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 29.09.2016. [Zugriff: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 420). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-30_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-1.pdf.
30. **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: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
31. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) - Addendum zum Auftrag A15-55; Auftrag A16-28 [online]. Köln (GER): IQWiG; 25.05.2016. [Zugriff: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 395). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-28_Rilpivirin-neues-AWG_Addendum-zum-Auftrag-A15-55.pdf.
32. **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: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 125). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A14-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.03.2014. [Zugriff: 07.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 216). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-03_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
34. **Jiang J, Xu X, Guo W, Su J, Huang J, Liang B, et al.** Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS Res Ther* 2016;13(1):30.

35. **Kawalec P, Kryst J, Mikrut A, Pilc A.** Nevirapine-based regimens in HIV-infected antiretroviral-naïve patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(10):e76587.
36. **Kryst J, Kawalec P, Pilc A.** Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2015;10(5):e0124279.
37. **Li SL, Xu P, Zhang L, Sun GX, Lu ZJ.** Effectiveness and safety of rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment-naïve adults infected with HIV-1: a meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2014;15(6):261-268.
38. **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>.
39. **Mbuagbaw L, Mursleen S, Irlam JH, Spaulding AB, Rutherford GW, Siegfried N.** Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(12):Cd004246. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004246.pub4/abstract>.
40. **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.
41. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [online]. 14.07.2016. Washington (USA): Department of Health and Human Services; 2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
42. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection [online]. 01.03.2016. Washington (USA): Department of Health and Human Services; 2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
43. **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.
44. **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>.
45. **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.
46. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; Second edition [online]. Genf (SUI): WHO; 2016. [Zugriff:



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

07.02.2017]. URL:

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1.](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_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
Sanne 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+NNV/EFV	d4T+NNV/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
Martin 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	19%	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
Ruff 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-IEV	TDF-IEV	48 weeks	Antiretroviral naïve

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

