



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

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

Doravirin

Vom 4. Juli 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	17
4. Verfahrensablauf.....	17
5. Beschluss.....	19
6. Anhang.....	30
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B. Bewertungsverfahren	40
1. Bewertungsgrundlagen.....	40
2. Bewertungsentscheidung.....	40
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
2.2 Nutzenbewertung.....	40
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	40
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	40
2.2.4 Therapiekosten.....	40
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	41
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	42
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	45
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	46
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	46
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH.....	47
5.2 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	76

5.3	Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH.....	83
5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	93
5.5	Stellungnahme: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	101
D.	Anlagen	109
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	109
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	119

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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Doravirin ist der 15. Januar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2019 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 Doravirin 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 Doravirin 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 Doravirin (Pifeltro®) gemäß Fachinformation

Pifeltro® ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen 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 Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

- zu 1. 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, Tenofovirdisoproxil, Zidovudin

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

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Doravirin

Integrase-Inhibitoren (INI):

Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir, Bictegravir

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:

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 20.12.2018

Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018

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

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (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/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014

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

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil 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/Tenofovirdisoproxil 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 Erkenntnisse 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. Für therapie naive Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase Tenofovirdisoproxil/Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Tenofovirdisoproxil/Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin und Abacavir plus Lamivudin werden als gleichermaßen zweckmäßige NRTI-Backbones für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.

Als gleichermaßen zweckmäßige Kombinationspartner für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Wirkstoffe Rilpivirin und Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Die Wahl der beiden Wirkstoffe Rilpivirin oder Dolutegravir als Kombinationspartner ist durch Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.

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 Doravirin (DOR) wie folgt bewertet:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In den zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen 007, 018 und 021 erfolgte jeweils keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR wurden insgesamt sechs RCTs für zwei adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) mit Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir, geboostert mit Ritonavir (DRV/r) vorgelegt. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird über den Brückenkomparator EFV mit jeweils zwei Studien für DOR bzw. DTG sowie ein weiterer adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator DRV/r mit jeweils einer Studie für DOR bzw. DTG durchgeführt.

Die Studie 007 ist eine Dosisfindungsstudie, in der DOR mit EFV, jeweils mit der festen Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (FTC/TDF) verglichen wurde. In die vorliegende Bewertung gehen nur diejenigen Patientinnen und Patienten ein, denen entsprechend der Fachinformation 100 mg DOR (N = 108) über 96 Wochen verabreicht wurde. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (N = 109) erhielten EFV.

In der Studie 018 wurde DOR mit DRV/r, jeweils mit der festen Kombination aus FTC/TDF oder Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) verglichen, und in der Studie 021 die Fixkombinationen DOR/3TC/TDF und EFV/FTC/TDF. In der Studie 018 wurden insgesamt 769 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (DOR; N = 385) oder den Vergleichsarm (DRV/r; N = 384) randomisiert. In der Studie 021 wurden insgesamt 734 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit DOR/3TC/TDF (N = 368) oder EFV/FTC/TDF (N = 366) zugeteilt.

Bei den Studien FLAMINGO, SINGLE und SPRING-1 handelt es sich um randomisierte Parallelgruppenstudien. Die Studie FLAMINGO ist eine offene Studie, die Studie SINGLE wurde doppelblind und die Studie SPRING-1 partiell verblindet durchgeführt.

In der Studie FLAMINGO wurde DTG mit DRV/r, jeweils mit der festen Kombination aus FTC/TDF oder ABC/3TC verglichen und in der Studie SINGLE DTG + ABC/3TC mit EFV/FTC/TDF. Insgesamt 488 Patientinnen und Patienten wurden in der Studie FLAMINGO im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (DTG + 2 NRTI; N = 243) oder den Vergleichsarm (DRV/r + 2 NRTI; N = 245) randomisiert. In die Studie SINGLE wurden im Verhältnis 1:1 insgesamt 844 Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit DTG + ABC/3TC (N = 422) oder EFV/FTC/TDF (N = 422) randomisiert.

Bei der Studie SPRING-1 handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie zu DTG. In die vorliegende Nutzenbewertung gehen nur die Patientinnen und Patienten aus dem Studienarm ein, in dem entsprechend der Fachinformation die tägliche Dosis für Erwachsene von 50 mg DTG (N = 51) verabreicht wurde. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (N = 52) erhielten EFV. Die Studie war offen hinsichtlich der

Patientenzuteilung zu DTG oder EFV, lediglich die täglich verabreichte Dosis von DTG war verblindet. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Sockeltherapie entweder aus TDF/FTC oder ABC/3TC.

Die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste in den RCTs 007, 018, 021, FLAMINGO, SINGLE und SPRING-1 zum Screening ≥ 1000 Kopien/ml betragen. Die randomisierte Behandlungsdauer betrug in allen Studien 96 Wochen.

Das virologische Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) wurde in allen sechs Studien als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der Studien erfasst.

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der sechs Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingesetzten Brückenkompaktoren EFV und DRV/r hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.

Sofern möglich, wurden die Ergebnisse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche metaanalytisch zusammengefasst. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI. Damit ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG 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

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).

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 war auf Basis der vorliegenden Daten kein indirekter Vergleich über den Brückenkomperator DRV/r möglich, sodass hier keine metaanalytische Zusammenfassung der beiden adjustierten indirekten Vergleiche erfolgen konnte.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomperator EFV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

Virologisches Ansprechen

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

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen legte der pharmazeutische Unternehmer mit Ausnahme der Studie SPRING-1 im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus vor. 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. Die Studie SPRING-1 wurde nach dem Time to Loss of Virologic Response (TLOVR)-Algorithmus ebenfalls mit dem Trennwert von 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml ausgewertet. Die Analysearten Snapshot und TLOVR unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten und der Definition des virologischen Ansprechens/ Versagens. Da diese unterschiedlichen Auswertungsarten in der Nutzenbewertung zu Dolutegravir nicht zu relevanten Abweichungen in den Ergebnissen der Metaanalyse zu diesem Endpunkt führten, werden auch in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen.

Für den Endpunkt virologisches Ansprechen wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI festgestellt.

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.

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

Für den Endpunkt CD4-Zellzahl war auf Basis der vorliegenden Daten kein indirekter Vergleich über den Brückenkomperator DRV/r möglich, sodass hier keine metaanalytische Zusammenfassung der beiden adjustierten indirekten Vergleiche erfolgen konnte.

Für die CD4-Zellzahl zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomperator EFV kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

Lebensqualität

In den Studien 007, 018, 021, SINGLE, SPRING-1 und FLAMINGO wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Damit ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG 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 der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI festgestellt.

Für den Endpunkt spezifische UEs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers sowohl im Dossier als auch im Stellungnahmeverfahren unvollständige Auswertungen vorgelegt, die für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Damit lassen sich für diesen Endpunkt weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile von DOR gegenüber DTG ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Doravirin zur Behandlung therapie-naiver erwachsener HIV-1-infizierter Patientinnen und Patienten, wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) und mit DTG in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren EFV und DRV/r vorgelegt. Aus den beiden adjustierten indirekten Vergleichen ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG nicht belegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für DOR gegenüber DTG.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pifeltro® mit dem Wirkstoff Doravirin (DOR). DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind und b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

In den zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen 007, 018 und 021 erfolgte jeweils keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR wurden insgesamt sechs RCTs für zwei adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) mit Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir, geboostert mit Ritonavir (DRV/r) vorgelegt. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird über den Brückenkomparator EFV mit jeweils zwei Studien für DOR bzw. DTG sowie ein weiterer adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator DRV/r mit jeweils einer Studie für DOR bzw. DTG durchgeführt.

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der sechs Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingesetzten

Brückenkomparatoren EFV und DRV/r hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.

Aus den beiden adjustierten indirekten Vergleichen ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG nicht belegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für DOR gegenüber DTG.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für therapieerfahrene erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten ein Zusatznutzen für DOR daher nicht belegt.

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Auf Grundlage der Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI)⁴ geht der pharmazeutische Unternehmer von 3200-3500 neu infizierten Patientinnen und Patienten (Schätzungen der Inzidenz im Jahr 2017) sowie von geschätzten 3000-9300 diagnostizierten Patientinnen und Patienten, jedoch zum Jahresende 2017 noch nicht mit einer antiretroviralen Therapie (ART) behandelten Patientinnen und Patienten, aus. Die 3.000 bis 9.300 Patientinnen und Patienten ergeben sich aus 69.000 bis 80.900 Patientinnen und Patienten mit HIV-Diagnose und 66.000 bis 71.600 mit einer ART. Die bisher nicht diagnostizierten Patientinnen und Patienten (11.400) werden in der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers nicht berücksichtigt.

Ausgehend von drei deutschen Kohortenstudien weisen laut pharmazeutischem Unternehmer 2,6 % der Patientinnen und Patienten Primärresistenzen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Doravirin nicht infrage.

Unter der Annahme, dass 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen ca. 5.260-10.859 therapienaive Erwachsene GKV-Patienten für die Gabe von Doravirin infrage.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert-Koch-Institut (RKI)⁴ geht der pharmazeutische Unternehmer von 66.000 bis 71.600 Patientinnen und Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART) aus.

Ausgehend von drei deutschen Kohortenstudien weisen laut pharmazeutischem Unternehmer 2,6 bis 11,4 % der Patientinnen und Patienten Resistenzmutationen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Doravirin nicht infrage.

Unter der Annahme, dass ca. 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 52.538 bis 62.804 Patienten für die Gabe von Doravirin in Betracht.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Annahmen zu den Resistenzhäufigkeiten bestehen Unsicherheiten. Des Weiteren ist nicht klar, inwieweit die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind. 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

⁴ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 47/2018.

Pifeltro® (Wirkstoff: Doravirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Mai 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Doravirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1 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 Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Pifeltro® ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen. Auch Dolutegravir und Rilpivirin müssen zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingenommen werden. 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) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc).

Da sich für beide Patientenpopulationen die Sockeltherapie, mit welcher Doravirin anzuwenden ist, nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Sockeltherapie unterscheidet, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für die Sockeltherapie entsprechend.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2019).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Doravirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Doravirin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Patientenpopulation b)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungst- tage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Doravirin	90 FTA	2.042,96 €	1,77 €	113,40 €	1.927,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Dolutegravir	90 FTA	2.134,88 €	1,77 €	0,00 €	2.133,11 €
Rilpivirin	30 FTA	374,22 €	1,77 €	0,00 €	372,45 €
Patientenpopulation b)					
Maraviroc	60 FTA	1.073,00 €	1,77 €	58,80 €	1.012,43 €
Nevirapin	120 TAB	267,63 €	1,77 €	13,34 €	252,52 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Doravirin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Januar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Doravirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2019 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 24. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	22. Mai 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Juni 2019 19. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 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 4. Juli 2019 (BAnz AT 25.07.2019 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Doravirin wie folgt ergänzt:

Doravirin

Beschluss vom: 4. Juli 2019

In Kraft getreten am: 4. Juli 2019

BAnz AT 07.08.2019 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

Pifeltro® ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doraviringegenüber Dolutegravir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

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 von Doraviringegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Indirekte Vergleiche: Doravirin (DOR) + 2 NRTI (RCTs 007, 018, 021) vs. Dolutegravir (DTG) + 2 NRTI (RCTs SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir geboostert mit Ritonavir (DRV/r):

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	108	0 (0)	108	0 (0)	–
021	364	0 (0)	364	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,15]; 0,298
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	0 (0)	419	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,20]; k. A.
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,53]; k. A.
Gesamt ^{b)}					0,67 [0,11; 3,99]; 0,655
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					0,30 [0,01; 10,18]; 0,504
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	3 (0,8)	383	1 (0,3)	3,00 [0,31; 28,71] ^{d)} ; 0,378 ^{e)}
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	1 (0,4)	242	0 (0)	3,00 [0,12; 73,28] ^{d)} ; 0,410 ^{e)}
indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^{f)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					1,00 [0,02; 50,07]; > 0,999
indirekter Vergleich (gesamt)^{g)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					0,51 [0,04; 6,81]; 0,610

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-07) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	Endpunkt nicht erhoben				
021	364	0 (0)	364	2 (0,6)	0,20 [0,01; 4,15] ^{d)} ; 0,170 ^{e)}
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	5 (1,2)	419	5 (1,2)	1,01 [0,30; 3,47] ^{d)} ; k. A.
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56] ^{d)} ; k. A.
Gesamt ^{h)}					1,19 [0,38; 3,68]; 0,763
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^{f)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					0,17 [0,01; 4,28]; 0,280
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	0 (0)	383	6 (1,6)	0,08 [0,00; 1,36] ^{d)} ; 0,015 ^{e)}
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	k. A. ⁱ⁾		k. A. ⁱ⁾		k. A.

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) ^{j)}					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	108	82 (75,9)	108	82 (75,9)	1,00 [0,86; 1,16]; k. A.
021	364	282 (77,5)	364	268 (73,6)	1,05 [0,97; 1,14]; 0,228
Gesamt ^{b)}					1,04 [0,97; 1,12]; 0,289
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	319 (77,1)	419	293 (69,9)	1,10 [1,02; 1,20]; k. A.
SPRING-1	51	45 (88,2)	50	36 (72,0)	1,23 [1,00; 1,50]; k. A.
Gesamt ^{b)}					1,12 [1,03; 1,20]; 0,005
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					0,93 [0,84; 1,04]; 0,190
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	379	277 (73,1)	376	248 (66,0)	1,11 [1,01; 1,22]; 0,034
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	194 (80,2)	242	164 (67,8)	1,18 [1,06; 1,32]; 0,002
indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					0,94 [0,81; 1,08]; 0,371
indirekter Vergleich (gesamt)^{g)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					0,93 [0,86; 1,02]; 0,116

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI			EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{k)}	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI] ^{l)}	N ^{k)}	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI] ^{l)}	
Morbidität							
CD4-Zellzahl (Zellen/ μ l)							
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI							
007	95	435,6 (k. A.)	259,2 [220,0; 298,3]	93	455,9 (k. A.)	263,6 [218,1; 309,1]	-4,4 [-64,0; 55,1]; k. A.
021	337	435,9 (k. A.)	237,7 [214,9; 260,6]	311	413,5 (k. A.)	223,0 [198,4; 247,6]	14,7 [-18,7; 48,2]; k. A.
Gesamt ^{m)}							10,1 [-19,0; 39,3]; 0,497
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI							
SINGLE	414	349 (158,2)	324 (205,7)	419	351 (157,5)	286 (196,0)	43,95 [14,34; 73,55] ⁿ⁾ ; k. A.
SPRING-1	51	327 (122,3)	338 (162,6)	50	328 (106,5)	321 (218,9)	17,0 [-65,5; 99,5]; k. A.
Gesamt ^{o)}							40,79 [12,98; 68,61]; 0,004
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^{o)}:							
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI							
							-30,67 [-70,97; 9,63]; 0,136
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r							
018	342	429,6 (k. A.)	224,1 [200,8; 247,4]	327	405,0 (k. A.)	206,7 [184,9; 228,5]	17,4 [-14,5; 49,3]; k. A.
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r							
FLAMINGO	242	390 [290; 500] ^{p)}	260 [185; 400] ^{p)}	242	400 [300; 530] ^{p)}	250 [130; 400] ^{p)}	k. A.

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
007	Nicht erhoben				
018	Nicht erhoben				
021	Nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	108	97 (89,8)	108	104 (96,3)	–
021	364	321 (88,2)	364	339 (93,1)	–
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	376 (90,8)	419	394 (94,0)	–
SPRING-1	51	46 (90,2)	50	46 (92,0)	–
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	324 (84,6)	383	317 (82,8)	–
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	222 (91,7)	242	217 (89,7)	–
SUEs					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	108	11 (10,2)	108	13 (12,0)	0,85 [0,40; 1,80]; k. A.
021	364	21 (5,8)	364	30 (8,2)	0,70 [0,41; 1,20]; 0,194
Gesamt ^{b)}					0,74 [0,48; 1,15]; 0,187
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	44 (10,6)	419	50 ^{a)} (11,9)	0,89 [0,61; 1,30]; k. A.
SPRING-1	51	7 (13,7)	50	7 (14,0)	0,98 [0,37; 2,59]; k. A.
Gesamt ^{b)}					0,90 [0,63; 1,29]; 0,569
indirekter Vergleich über Brückenkompator EFV^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,83 [0,47; 1,45]; 0,505
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	27 (7,0)	383	33 (8,6)	0,82 [0,50; 1,33]; 0,421
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	36 (14,9)	242	21 (8,7)	1,71 [1,03; 2,85]; 0,038

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,48 [0,24; 0,97]; 0,040
indirekter Vergleich (gesamt)⁹⁾:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,67 [0,43; 1,04]; 0,072
Abbruch wegen UEs					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	108	5 (4,6)	108	11 (10,2)	0,45 [0,16; 1,26]; k. A.
021	364	11 (3,0)	364	27 (7,4)	0,41 [0,21; 0,81]; 0,010
Gesamt ^{b)}					0,42 [0,24; 0,74]; 0,003
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	14 (3,4)	419	52 (12,4)	0,27 [0,15; 0,48]; k. A.
SPRING-1	51	2 (3,9)	50	5 (10,0)	0,39 [0,08; 1,93]; k. A.
Gesamt ^{b)}					0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					1,49 [0,68; 3,26]; 0,322
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	6 (1,6)	383	13 (3,4)	0,46 [0,18; 1,20]; 0,113
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	7 (2,9)	242	15 (6,2)	0,47 [0,19; 1,12]; 0,089
indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,99 [0,27; 3,63]; 0,987
indirekter Vergleich (gesamt)⁹⁾:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					1,34 [0,68; 2,61]; 0,397

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a) soweit nicht anders angegeben: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>b) Metaanalyse aus Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)</p> <p>c) indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>d) Berechnung des IQWiG, asymptotisch</p> <p>e) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>f) Berechnung des IQWiG, indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>g) Berechnung des IQWiG, Poolen der indirekten Vergleiche, Modell mit festem Effekt (inverse Varianz)</p> <p>h) Berechnung des IQWiG, Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)</p> <p>i) bis Woche 48 bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten zu einer HIV-1-assoziierten Progression (Änderung der Symptomatik zu CDC-Klasse C-Ereignis, neu aufgetretenes Ereignis entsprechend CDC-Klasse C oder Tod)</p> <p>j) Auswertung gemäß Snapshot-Algorithmus (Studien 007, 018, 021, SINGLE, FLAMINGO) bzw. TLOVR (Studie SPRING-1)</p> <p>k) Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>l) Fehlende Werte wurden mithilfe des Observed failure-Ansatzes ersetzt (Ausgangswert übertragen für Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Wirksamkeit die Behandlung abbrachen und Ausschluss von sonstigen Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten).</p> <p>m) Modell mit festem Effekt</p> <p>n) Differenz adjustierter Mittelwerte [95 %-KI] aus MMRM-Modell</p> <p>o) Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird (entspricht bei vorliegender homogener Datenlage [$I^2 = 0$] im Wesentlichen einem Modell mit festem Effekt [inverse Varianz])</p> <p>p) Median [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]</p> <p>q) Angabe aus Modul 4 A; es besteht eine Diskrepanz zu Angaben in der Dossierbewertung A14-08 Dolutegravir. Diese hat allerdings keine Auswirkung auf das Gesamtergebnis.</p> <p>Abkürzungen: /r: geboostert mit Ritonavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

ca. 5.300-10.900 Patienten

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

ca. 52.500-62.800 Patienten

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 Pifeltro® (Wirkstoff: Doravirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Mai 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	7.818,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir	8.650,95 €
Rilpivirin	4.531,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	7.818,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ⁶	1.536,16 € - 12.317,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft.

I.

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

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁶ 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) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc) angegeben. Die Sockeltherapie bleibt unberücksichtigt, da sie sich zu der von Doravirin nicht regelhaft unterscheidet.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 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 4. Juli 2019 (BAnz AT 25.07.2019 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Doravirin wie folgt ergänzt:

Doravirin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

Pifeltro[®] ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin gegenüber Dolutegravir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

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 von Doravirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Indirekte Vergleiche: Doravirin (DOR) + 2 NRTI (RCTs 007, 018, 021) vs. Dolutegravir (DTG) + 2 NRTI (RCTs SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir geboostert mit Ritonavir (DRV/r):

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	108	0 (0)	108	0 (0)	-
021	364	0 (0)	364	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,15]; 0,298
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	0 (0)	419	2 (0,5)	0,20 [0,01; 4,20]; k. A.
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,53]; k. A.
Gesamt^b					0,67 [0,11; 3,99]; 0,655
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^c:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,30 [0,01; 10,18]; 0,504
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	3 (0,8)	383	1 (0,3)	3,00 [0,31; 28,71] ^d ; 0,378 ^e
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	1 (0,4)	242	0 (0)	3,00 [0,12; 73,28] ^d ; 0,410 ^e
indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^f:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					1,00 [0,02; 50,07]; > 0,999
indirekter Vergleich (gesamt)^g:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,51 [0,04; 6,81]; 0,610

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-07) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	Endpunkt nicht erhoben				
021	364	0 (0)	364	2 (0,6)	0,20 [0,01; 4,15] ^d ; 0,170 ^e
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	5 (1,2)	419	5 (1,2)	1,01 [0,30; 3,47] ^d ; k. A.
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56] ^d ; k. A.
Gesamt ^h					1,19 [0,38; 3,68]; 0,763
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV ^f :					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,17 [0,01; 4,28]; 0,280
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	0 (0)	383	6 (1,6)	0,08 [0,00; 1,36] ^d ; 0,015 ^e
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO		k. A. ⁱ		k. A. ⁱ	k. A.
Morbidität					
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) ^j					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	108	82 (75,9)	108	82 (75,9)	1,00 [0,86; 1,16]; k. A.
021	364	282 (77,5)	364	268 (73,6)	1,05 [0,97; 1,14]; 0,228
Gesamt ^b					1,04 [0,97; 1,12]; 0,289
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	319 (77,1)	419	293 (69,9)	1,10 [1,02; 1,20]; k. A.



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
SPRING-1	51	45 (88,2)	50	36 (72,0)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a 1,23 [1,00; 1,50]; k. A.		
Gesamt ^b					1,12 [1,03; 1,20]; 0,005		
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV ^c :							
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,93 [0,84; 1,04]; 0,190		
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI							
018	379	277 (73,1)	376	248 (66,0)	1,11 [1,01; 1,22]; 0,034		
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI							
FLAMINGO	242	194 (80,2)	242	164 (67,8)	1,18 [1,06; 1,32]; 0,002		
indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r ^c :							
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,94 [0,81; 1,08]; 0,371		
indirekter Vergleich (gesamt) ^d :							
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,93 [0,86; 1,02]; 0,116		
Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI			EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI			Gruppen- unterschied
	N ^k	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI] ^l	N ^k	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI] ^l	
Morbidity							
CD4-Zellzahl (Zellen/ μ l)							
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI							
007	95	435,6 (k. A.)	259,2 [220,0; 298,3]	93	455,9 (k. A.)	263,6 [218,1; 309,1]	-4,4 [-64,0; 55,1]; k. A.
021	337	435,9 (k. A.)	237,7 [214,9; 260,6]	311	413,5 (k. A.)	223,0 [198,4; 247,6]	14,7 [-18,7; 48,2]; k. A.
Gesamt ^m							10,1 [-19,0; 39,3]; 0,497



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI			EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^k	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI] ^l	N ^k	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI] ^l	
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI							
SINGLE	414	349 (158,2)	324 (205,7)	419	351 (157,5)	286 (196,0)	43,95 [14,34; 73,55] ^m ; k. A.
SPRING-1	51	327 (122,3)	338 (162,6)	50	328 (106,5)	321 (218,9)	17,0 [-65,5; 99,5]; k. A.
Gesamt ^o							40,79 [12,98; 68,61]; 0,004
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV ^c :							
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI							-30,67 [-70,97; 9,63]; 0,136
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r							
018	342	429,6 (k. A.)	224,1 [200,8; 247,4]	327	405,0 (k. A.)	206,7 [184,9; 228,5]	17,4 [-14,5; 49,3]; k. A.
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r							
FLAMINGO	242	390 [290; 500] ^p	260 [185; 400] ^p	242	400 [300; 530] ^p	250 [130; 400] ^p	k. A.
Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI			EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI			Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
007	Nicht erhoben						
018	Nicht erhoben						
021	Nicht erhoben						
Nebenwirkungen							
UEs (ergänzend dargestellt)							
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI							
007	108	97 (89,8)		108	104 (96,3)		-
021	364	321 (88,2)		364	339 (93,1)		-
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI							
SINGLE	414	376 (90,8)		419	394 (94,0)		-
SPRING-1	51	46 (90,2)		50	46 (92,0)		-
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI							
018	383	324 (84,6)		383	317 (82,8)		-



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	222 (91,7)	242	217 (89,7)	–
SUEs					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	108	11 (10,2)	108	13 (12,0)	0,85 [0,40; 1,80]; k. A.
021	364	21 (5,8)	364	30 (8,2)	0,70 [0,41; 1,20]; 0,194
Gesamt ^b					0,74 [0,48; 1,15]; 0,187
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	44 (10,6)	419	50 ^a (11,9)	0,89 [0,61; 1,30]; k. A.
SPRING-1	51	7 (13,7)	50	7 (14,0)	0,98 [0,37; 2,59]; k. A.
Gesamt ^b					0,90 [0,63; 1,29]; 0,569
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV ^c :					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,83 [0,47; 1,45]; 0,505
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	27 (7,0)	383	33 (8,6)	0,82 [0,50; 1,33]; 0,421
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	36 (14,9)	242	21 (8,7)	1,71 [1,03; 2,85]; 0,038
indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r ^c :					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,48 [0,24; 0,97]; 0,040
indirekter Vergleich (gesamt) ^d :					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,67 [0,43; 1,04]; 0,072



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs					
DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
007	108	5 (4,6)	108	11 (10,2)	0,45 [0,16; 1,26]; k. A.
021	364	11 (3,0)	364	27 (7,4)	0,41 [0,21; 0,81]; 0,010
Gesamt ^b					0,42 [0,24; 0,74]; 0,003
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	14 (3,4)	419	52 (12,4)	0,27 [0,15; 0,48]; k. A.
SPRING-1	51	2 (3,9)	50	5 (10,0)	0,39 [0,08; 1,93]; k. A.
Gesamt ^b					0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV ^c :					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					1,49 [0,68; 3,26]; 0,322
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	6 (1,6)	383	13 (3,4)	0,46 [0,18; 1,20]; 0,113
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	7 (2,9)	242	15 (6,2)	0,47 [0,19; 1,12]; 0,089
indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r ^c :					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,99 [0,27; 3,63]; 0,987
indirekter Vergleich (gesamt) ^e :					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					1,34 [0,68; 2,61]; 0,397

- a: soweit nicht anders angegeben: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
b: Metaanalyse aus Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)
c: indirekter Vergleich nach Bucher
d: Berechnung des IQWiG, asymptotisch
e: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
f: Berechnung des IQWiG, indirekter Vergleich nach Bucher



- g: Berechnung des IQWiG, Poolen der indirekten Vergleiche, Modell mit festem Effekt (inverse Varianz)
- h: Berechnung des IQWiG, Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)
- i: bis Woche 48 bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten zu einer HIV-1-assoziierten Progression (Änderung der Symptomatik zu CDC-Klasse C-Ereignis, neu aufgetretenes Ereignis entsprechend CDC-Klasse C oder Tod)
- j: Auswertung gemäß Snapshot-Algorithmus (Studien 007, 018, 021, SINGLE, FLAMINGO) bzw. TLOVR (Studie SPRING-1)
- k: Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- l: Fehlende Werte wurden mithilfe des Observed failure-Ansatzes ersetzt (Ausgangswert übertragen für Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Wirksamkeit die Behandlung abbrachen und Ausschluss von sonstigen Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten).
- m: Modell mit festem Effekt
- n: Differenz adjustierter Mittelwerte [95 %-KI] aus MMRM-Modell
- o: Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird (entspricht bei vorliegender homogener Datenlage [$I^2 = 0$] im Wesentlichen einem Modell mit festem Effekt [inverse Varianz])
- p: Median [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]
- q: Angabe aus Modul 4 A; es besteht eine Diskrepanz zu Angaben in der Dossierbewertung A14-08 Dolutegravir. Diese hat allerdings keine Auswirkung auf das Gesamtergebnis.

Abkürzungen:

/r: geboostert mit Ritonavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer/nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind
Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind
ca. 5 300 bis 10 900 Patienten
- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind
ca. 52 500 bis 62 800 Patienten

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 Pifeltro® (Wirkstoff: Doravirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Mai 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	7 818,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir	8 650,95 €
Rilpivirin	4 531,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	7 818,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	1 536,16 € – 12 317,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Auf Grund 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) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc) angegeben. Die Sockeltherapie bleibt unberücksichtigt, da sie sich zu der von Doravirin nicht regelhaft unterscheidet.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Januar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Doravirin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Doravirin - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Doravirin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Doravirin
 - **Handelsname:** Pifeltro®
 - **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
 - **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GMBH
- Fristen
- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2019
 - **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2019
 - **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2019
 - **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2019
 - **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-15-D-421)

Modul 1

(PDF 704,2 kB)

Modul 2

(PDF 539,4 kB)

Modul 3

(PDF 1,4 MB)

Modul 4

(PDF 6,0 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,3 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Doravirin (Pifeltro®)

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion angewendet:

Therapienaive Patienten

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/428/>

15.04.2019 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Doravirin - Gemeinsamer Bundesausschuss

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen ist:

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

- Therapieerfahrene Patienten

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen ist:

Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Stand der Information: Dezember 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 15.04.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,1 MB)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2019
- Mündliche Anhörung: 27.05.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 20.05.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,5 kB)

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 **06.05.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Doravirin - 2019-01-15-D-421*). 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 27.05.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.05.2019 unter 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 Juli 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.05.2019 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.05.2019
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	30.04.2019
Gilead Sciences GmbH	30.04.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2019
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	06.05.2019

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
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Funke, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Groebner, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Steck, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Weißflog, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Henschel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Moroni-Zentgraf, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Mattern, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dransfeld, Fr.	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 Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	06. Mai 2019
Stellungnahme zu	Doravirin / Pifeltro®
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>Zusatznutzen von Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Pifeltro®)</u></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung von Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln liegen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei therapienaiven Erwachsenen vor.</p> <p>Für diese Population wurden deshalb umfassende und vollständige Daten für adjustierte indirekte Vergleiche vorgelegt, die eine Nutzenbewertung von DOR gegenüber der zVT (Dolutegravir + 2NRTI [Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC]) erlauben. In den meisten Aspekten folgt das IQWiG der herangezogenen Evidenz und Methodik von MSD, jedoch bleiben die statistisch signifikanten Vorteile von DOR in Kombination mit 2 NRTI gegenüber der zVT durch das IQWiG unberücksichtigt.</p> <p>Das liegt zum einen daran, wie mit der Daten-Situation der indirekten Vergleiche über zwei verschiedene Brückenkomparatoren umgegangen wurde und zum anderen, dass Auswertungen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen (Systemorganklassen, SOC) als nicht vollständig angesehen und damit gänzlich nicht berücksichtigt wurden. Welche Effektschätzer zur Vollständigkeit fehlen würden, bleibt jedoch unbeantwortet. Genauso bleibt unklar, weshalb das IQWiG selbst nicht konsistent alle eigenen Berechnungen dem Bericht hinzugefügt hat.</p> <p>In der Zusammenfassung postuliert das IQWiG, dass sich unabhängig von der benannten Unvollständigkeit bei den vom pU vorgelegten</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pifeltro® mit dem Wirkstoff Doravirin (DOR). DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind und b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.</p> <p>a) <u>Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</u></p> <p>In den zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen 007, 018 und 021 erfolgte jeweils keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR wurden insgesamt sechs RCTs für zwei</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Analysen zu spezifischen UEs in keinem Fall mehr als nur geringfügige Effekte zeigen würden (S. 23 Z. 7 f.) (1).</p> <p>Aus Sicht von MSD belegen die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche jedoch eine vergleichbare Wirksamkeit von DOR + 2NRTI gegenüber DTG + 2NRTI bei gleichzeitiger Verringerung von Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und psychiatrischen Ereignissen, die insgesamt nicht nur als geringfügig einzuschätzen sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist daher eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte geringe Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf der Verringerung von Nebenwirkungen beruht. Entsprechend den Argumenten im Nutzendossier und unter Berücksichtigung der zur Diskussion stehenden Unsicherheiten lässt sich aus Sicht von MSD ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber DTG + 2NRTI ableiten.</p>	<p>adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) mit Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir, geboostert mit Ritonavir (DRV/r) vorgelegt. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird über den Brückenkomparator EFV mit jeweils zwei Studien für DOR bzw. DTG sowie ein weiterer adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator DRV/r mit jeweils einer Studie für DOR bzw. DTG durchgeführt.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der sechs Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingesetzten Brückenkomparatoren EFV und DRV/r hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.</p> <p>Aus den beiden adjustierten indirekten Vergleichen ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG nicht belegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurde in der Metaanalyse der beiden</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für DOR gegenüber DTG.</p> <p>b) <u>Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für therapieerfahrene erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten ein Zusatznutzen für DOR daher nicht belegt.</p>

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

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)
<p>S. 12, Z. 1 ff</p> <p>S. 57, Z. 30 ff</p>	<p><u>Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirekten Vergleichen</u></p> <p>„Je nach vorliegender Datensituation ist jedoch nicht nur eine qualitative, sondern eine quantitative Analyse der beiden indirekten Vergleiche sinnvoll.“ (1)</p> <p>bzw.</p> <p>„Allerdings versäumt der pU, die resultierenden Effektschätzungen aus den beiden indirekten Vergleichen über verschiedene Brückenkomparatoren in geeigneter Weise zusammenzufassen.“ (1)</p> <p>Bisher liegt nach Einschätzung von MSD kein wissenschaftlicher Konsens über eine standardisierte Methode vor, um Effektschätzer aus mehreren indirekten Vergleichen über verschiedene Brückenkomparatoren zusammenzufassen. Die vom IQWiG vorgeschlagene meta-analytische Zusammenfassung ist sicherlich eine von mehreren Optionen, jedoch nicht die Einzige. Aus Sicht von MSD ist eine qualitative Zusammenfassung in der vorliegenden Datensituation ebenso eine geeignete Weise, die Ergebnisse zusammenzufassen.</p> <p>Bei dem Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p>	<p>a) <u>Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HIV-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</u></p> <p>In den zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen 007, 018 und 021 erfolgte jeweils keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR wurden insgesamt sechs RCTs für zwei adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) mit Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir, geboostert mit Ritonavir (DRV/r) vorgelegt. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird über den Brückenkomparator EFV mit jeweils zwei Studien für DOR bzw. DTG sowie ein weiterer adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator DRV/r mit jeweils einer Studie für DOR bzw. DTG durchgeführt.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der sechs Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingesetzten</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>wurde bei der von MSD gewählten Option die Unsicherheit bzgl. der mäßigen Heterogenität der beiden indirekten Vergleiche adäquat berücksichtigt, indem das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft wurde. Dies begründet sich durch den Vorteil von DOR + 2NRTI gegenüber DTG + 2NRTI: über die Brücke EFV zeigt sich ein numerischer Vorteil, über die Brücke DRV/r liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von DOR vor. Weiterhin liegt für die Systemorganklasse (SOC) „Psychiatrische Erkrankungen“ ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von DOR im indirekten Vergleich über EFV als Brückenkomparator vor. Dieser Endpunkt konnte über den Brückenkomparator DRV/r nicht berechnet werden, da die entsprechenden Daten zur zVT nicht vorliegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der beschriebenen Situation ist aus Sicht von MSD eine qualitative Diskussion in der vorliegenden Datensituation durchaus eine geeignete Weise, die Ergebnisse zusammenzufassen.</p>	<p>Brückenkomparatoren EFV und DRV/r hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.</p> <p>Aus den beiden adjustierten indirekten Vergleichen ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG nicht belegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen</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)
		kein Zusatznutzen für DOR gegenüber DTG.
S. 60, Z. 34 ff	<p><u>Vollständigkeit der Auswertungen zu spezifischen Unerwünschten Ereignissen</u></p> <p>„Allerdings legt der pU in seinem Dossier die in öffentlich verfügbaren Datenquellen dargestellten SOC nicht vollumfänglich vor. Zudem ist die Beschränkung auf die SOC-Ebene nicht angemessen, da grundsätzlich auch UEs auf PT-Ebene spezifische UEs darstellen können. Daher bleibt in der vorliegenden Datensituation unklar, ob die Betrachtung weiterer als der vom pU dargestellten spezifischen UEs nicht potenziell einen höheren / geringeren Schaden von DOR + 2NRTI im Vergleich zu DTG + 2NRTI zeigen würde.</p> <p>In der vorliegenden unvollständigen Datensituation ist daher eine Betrachtung der vom pU selektiv vorgelegten Auswertungen nicht sinnvoll, weshalb auf die Darstellung spezifischer UEs insgesamt verzichtet wird.“ (1)</p> <p>Mit dem Dossier zu Doravirin wurden alle verfügbaren klinischen Daten zum zu bewertenden Arzneimittel - sowohl die SOC als auch</p>	<p>a) <u>Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit</u></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>die PT - vorgelegt. Damit ist die formale Vollständigkeit gegeben und auch durch den G-BA bestätigt worden. Zudem finden sich im Modul 4 alle Effektschätzer zu SOC zur zVT DTG + 2NRTI, die im G-BA-Beschluss zu Dolutegravir, der entsprechenden Nutzenbewertung des IQWiG bzw. im Modul 4 des Herstellers als relevant herangezogen wurden (2-5).</p> <p>Dem IQWiG wäre eine Betrachtung weiterer, aus seiner Sicht relevanter spezifischer unerwünschter Ereignisse bzw. eine Berechnung der Effektschätzer somit in der Nutzenbewertung möglich gewesen. Die Angabe „Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.“ [S. 30, Z. 23 f] kündigt dies zudem an (1).</p> <p>In der IQWiG-Nutzenbewertung findet sich zudem keine konkrete Angabe darüber, welche Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen zusätzlich als relevant erachtet worden wären. Die Darstellung häufiger UEs in Anhang A.2 der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG zu Doravirin ist inkonsistent über die verschiedenen eingeschlossenen Studien hinweg: häufige UEs mit ≥ 10 Patienten für Doravirin-Studien und Flamingo vs. $\geq 10\%$ der Patienten für Dolutegravir-Studien SINGLE und SPRING-1). Hieraus konnte somit ebenfalls keine Empfehlung zur Darstellung weiterer unerwünschter Ereignisse seitens MSD abgeleitet werden.</p> <p>Für MSD ist daher die Aussage, es läge eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers vor [S. 64, Z. 1] (1), nicht</p>	<p><u>einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</u></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 der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI festgestellt.</p> <p>Für den Endpunkt spezifische UEs wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers sowohl im Dossier als auch im Stellungnahmeverfahren unvollständige Auswertungen vorgelegt, die für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Damit lassen sich für diesen Endpunkt weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile von DOR gegenüber DTG ableiten.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.</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>nachvollziehbar und auch nicht korrekt. Die vorliegende Datensituation ist vollständig.</p> <p>Obwohl unklar ist, welche Effektschätzer konkret für die weitere Diskussion hilfreich sein könnten, werden im Anhang A dieser Stellungnahme nun Effektschätzer zu allen weiteren SOC, deren Daten verfügbar waren, dargestellt.</p> <p>Im Ergebnis zeigt sich bei keiner der fünf weiteren SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2NRTI und DTG + 2NRTI, die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:</p> <table border="1" data-bbox="275 948 1158 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 948 703 1098">MedDRA SOC</th> <th data-bbox="703 948 1158 1098">Ergebnis des indirekten Vergleichs DOR vs. DTG+2 NRTI^a Relatives Risiko [95 % -KI]; p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="275 1098 703 1177">Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td> <td data-bbox="703 1098 1158 1177">0,91 [0,65; 1,28]; 0,603</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1177 703 1257">Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td data-bbox="703 1177 1158 1257">1,00 [0,87; 1,16]; 0,960</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1257 703 1342">Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</td> <td data-bbox="703 1257 1158 1342">0,67 [0,39; 1,14]^c; 0,137 0,38 [0,00; 10814,9]^{c,d}; 0,854^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1342 703 1386">Erkrankungen der Atemwege, des</td> <td data-bbox="703 1342 1158 1386">0,96 [0,66; 1,42]; 0,849</td> </tr> </tbody> </table>	MedDRA SOC	Ergebnis des indirekten Vergleichs DOR vs. DTG+2 NRTI ^a Relatives Risiko [95 % -KI]; p-Wert ^b	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,91 [0,65; 1,28]; 0,603	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,00 [0,87; 1,16]; 0,960	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,67 [0,39; 1,14] ^c ; 0,137 0,38 [0,00; 10814,9] ^{c,d} ; 0,854 ^d	Erkrankungen der Atemwege, des	0,96 [0,66; 1,42]; 0,849	
MedDRA SOC	Ergebnis des indirekten Vergleichs DOR vs. DTG+2 NRTI ^a Relatives Risiko [95 % -KI]; p-Wert ^b											
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,91 [0,65; 1,28]; 0,603											
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,00 [0,87; 1,16]; 0,960											
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,67 [0,39; 1,14] ^c ; 0,137 0,38 [0,00; 10814,9] ^{c,d} ; 0,854 ^d											
Erkrankungen der Atemwege, des	0,96 [0,66; 1,42]; 0,849											

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)				
	<table border="1" data-bbox="280 528 1160 646"> <tr> <td data-bbox="280 528 701 571">Brustraums und Mediastinums</td> <td data-bbox="701 528 1160 571">0,78 [0; 189,45]^e; 0,930^e</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 571 701 646">Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</td> <td data-bbox="701 571 1160 646">0,94 [0,70; 1,27]; 0,695</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 646 1160 715">a: jeweils in Kombination mit 2 NRTI; indirekter Vergleich basierend auf den Studien 007, 021, SINGLE und SPRING-1</p> <p data-bbox="280 715 1160 758">b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p data-bbox="280 758 1160 801">c: Peto-Odds Ratio</p> <p data-bbox="280 801 1160 901">d: randomeffects model für Meta-Analyse von SINGLE und SPRING-1; Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung</p> <p data-bbox="280 901 1160 1005">e: randomeffects model für Meta-Analyse 007 und 021; Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung</p> <p data-bbox="280 1005 1160 1109">DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse</p> <p data-bbox="280 1173 1160 1252">Die Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen aus dem Nutzendossier bleiben somit unverändert bestehen.</p> <p data-bbox="280 1308 1160 1396">Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD wurden alle Daten für eine inhaltliche</p>	Brustraums und Mediastinums	0,78 [0; 189,45] ^e ; 0,930 ^e	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,94 [0,70; 1,27]; 0,695	
Brustraums und Mediastinums	0,78 [0; 189,45] ^e ; 0,930 ^e					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,94 [0,70; 1,27]; 0,695					

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)
	<p>Vollständigkeit bereits mit dem Dossier eingereicht. Es ergeben sich keine weiteren Erkenntnisse, die über die im Nutzendossier von DOR bereits dargestellten hinausgehen würden.</p> <p>Insgesamt wird der Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet.</p>	
S. 69, Z. 7	<p><u>Herstellerrabatt für Arzneimittel mit Festbetrag</u></p> <p>„Der pU vernachlässigt den Herstellerrabatt für den Festbetrag von 3TC.“</p> <p>Für patentfreie Arzneimittel mit Festbetrag existiert zwar grundsätzlich ein gesetzlicher Herstellerabschlag in Höhe von 10 % gemäß § 130a (3b) Satz 1 SGB V. Nach Satz 2 dieses Absatzes vermindert eine Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, die ab dem 1. Januar 2007 vorgenommen wird, diesen gesetzlichen Herstellerabschlag in Höhe des Betrages der Preissenkung. Gemäß Lauer-Taxe Stand 15.10.2018 wurden von Lamivudin 300 mg zehn verschiedene Fertigarzneimittel von 5 Herstellern, zusätzlich 7 Importeure von 7 Importeuren angeboten. Mit Ausnahme eines Importproduktes wurden alle Arzneimittel zum Festbetrag oder unterhalb des Festbetrags angeboten.</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben.</p> <p>Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</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)
	<p>Bei 15 dieser 16 Arzneimittel fiel aufgrund einer Preissenkung kein Herstellerrabatt an, bei einem einzigen Arzneimittel fiel jedoch ein Herstellerrabatt von 0,34 € an.</p> <p>In der Lauer-Taxe vom 15.4.2019 sind erneut 16 Fertigarzneimittel zum Festbetrag oder unterhalb des Festbetrags erhältlich, und erneut fällt bei 15 davon kein Herstellerrabatt an. Im Durchschnitt über alle Fertigarzneimittel hinweg könnte ein Herstellerrabatt von 0,02 € (0,34 € / 16 Produkte) angenommen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus den dargelegten Gründen ist MSD der Auffassung, zu Recht keinen Herstellerrabatt für den Festbetrag von 3TC anzugeben.</p>	
S. 67, Z. 25 ff	<p><u>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (vorbehandelte Erwachsene)</u></p> <p>„Der pU ermittelt zunächst Resistenzmutationen gegen NNRTI auf Basis von Studien, die sich mit therapienaiven Patientinnen und Patienten befassen. Höhere Anteilswerte für erworbene Resistenzen bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten gegen NNRTI (35,63 %) ergeben sich aus der ClinSurv-Resistenzstudie. Insgesamt stellen die Angaben des pU zur Anzahl der</p>	<p>b) <u>Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</u></p> <p>Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert-Koch-Institut (RKI)⁷ geht der pharmazeutische Unternehmer von 66.000 bis 71.600 Patientinnen und Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART) aus.</p>

⁷ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 47/2018.

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)
	<p>vorbehandelten Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Überschätzung dar.“ (1)</p> <p>Die Angabe zu vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit NNRTI Resistenzen von 35,63 % ergibt sich zwar aus der angegebenen Quelle, ist allerdings eine eigene Berechnung des IQWiG.</p> <p>Die Herleitung der Patientenzahlen im Nutzendossier orientiert sich an den Angaben des RKI sowie dem Vorgehen des G-BA in vorangegangenen Bewertungen. Die vom IQWiG herangezogene Quelle wurde hierbei nicht berücksichtigt, da diese Studie die Resistenzsituation zwischen den Jahren 2001 und 2011 erfasst und eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die heutige Situation fraglich erscheint. Die Studie beschreibt zudem über die dort erfasste Zeit bereits einen Rückgang der erworbenen Resistenzen, so dass die dortige Angabe eine Überschätzung der heutigen Situation darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vom IQWiG herangezogene Quelle zu erworbenen NNRTI Resistenzen ist nicht geeignet, um eine exaktere Näherung im Vergleich zu den im Nutzendossier herangezogenen Quellen bezüglich der GKV-Zielpopulation zu ermöglichen und sollte nicht berücksichtigt werden.</p>	<p>Ausgehend von drei deutschen Kohortenstudien weisen laut pharmazeutischem Unternehmer 2,6 bis 11,4 % der Patientinnen und Patienten Resistenzmutationen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Doravirin nicht infrage.</p> <p>Unter der Annahme, dass ca. 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 52.538 bis 62.804 Patienten für die Gabe von Doravirin in Betracht.</p> <p>In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Annahmen zu den Resistenzhäufigkeiten bestehen Unsicherheiten. Des Weiteren ist nicht klar, inwieweit die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind. Demzufolge stellt die angegebene Patientenzahl eine Überschätzung dar.</p>

II. Literaturverzeichnis:

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 753: Doravirin (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 11.04.2019.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Dolutegravir. 07.08.2014.
- 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Dolutegravir. 07.08.2014.
- 4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 221: Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 12.05.2014.
- 5. ViiV Healthcare GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Modul 4 zu Dolutegravir (Tivicay). 07.02.2014.

Anhang A

Tabelle 1: Ergebnisse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV^a

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert ^b
DOR vs. EFV						
007	108	16 (14,8)	108	25 (23,1)	0,64 [0,36; 1,13]	
021	364	70 (19,2)	364	64 (17,6)	1,09 [0,81; 1,49]	
Meta-Analyse					0,97 [0,74; 1,26]	0,802
DTG vs. EFV						
SINGLE	414	124 (30,0)	419	111 (26,5)	1,13 [0,91; 1,40]	
SPRING-1	51	8 (15,7)	50	15 (30,0)	0,52 [0,24; 1,12]	
Meta-Analyse					1,06 [0,86; 1,30]	0,600
Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG					0,91 [0,65; 1,28]	0,603
a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI						
b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)						
DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse.						

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 16 Patienten (14,8 %) im DOR-Arm bzw. 25 Patienten (23,1 %) im EFV-Arm Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,64 [0,36; 1,13].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 70 Patienten (19,2 %) im DOR-Arm bzw. 64 Patienten (17,6 %) im EFV-Arm Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 1,09 [0,81; 1,49].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 124 Patienten (30,0 %) im DTG-Arm bzw. 111 Patienten (26,5 %) im EFV-Arm Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 1,13 [0,91; 1,40].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 8 Patienten (15,7 %) im DTG-Arm bzw. 15 Patienten (30,0 %) im EFV-Arm Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,52 [0,24; 1,12].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist mäßig heterogen ($I^2 = 62\%$); der Heterogenitätstest liegt bei $p = 0,10$, weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,74; 1,26], $p = 0,802$). Abbildung 1 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist mäßig heterogen ($I^2 = 72\%$); der Heterogenitätstest liegt bei $p = 0,06$, weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,86; 1,30], $p = 0,600$). Abbildung 2 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,91 [0,65; 1,28], $p = 0,603$).

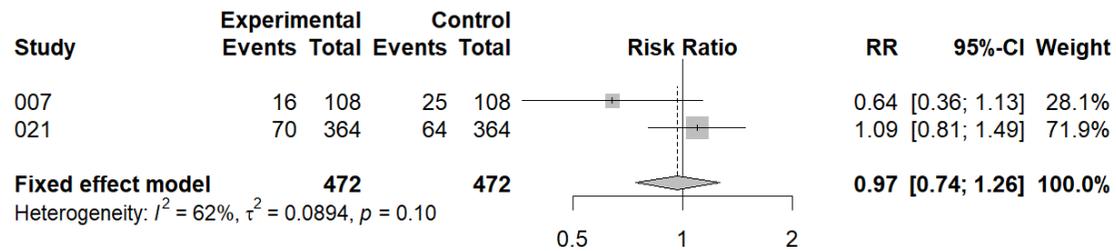


Abbildung 1: Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

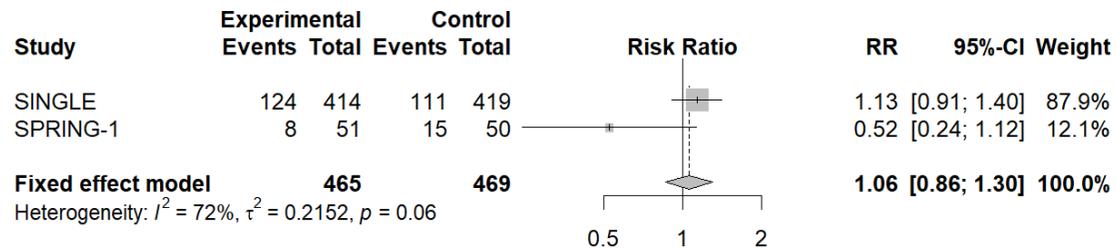


Abbildung 2: Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

Tabelle 2: Ergebnisse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV^a

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert ^b
DOR vs. EFV						
007	108	73 (67,6)	108	68 (63,0)	1,07 [0,88; 1,30]	
021	364	223 (61,3)	364	208 (57,1)	1,07 [0,95; 1,21]	
Meta-Analyse					1,07 [0,97; 1,19]	0,183
DTG vs. EFV						
SINGLE	414	257 (62,1)	419	240 (57,3)	1,08 [0,97; 1,21]	
SPRING-1	51	29 (56,9)	50	30 (60,0)	0,95 [0,68; 1,32]	
Meta-Analyse					1,07 [0,96; 1,19]	0,220
Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG					1,00 [0,87; 1,16]	0,960
a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI						
b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)						
DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse.						

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 73 Patienten (67,6 %) im DOR-Arm bzw. 68 Patienten (63,0 %) im EFV-Arm Infektionen und parasitäre Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 1,07 [0,88; 1,30].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 223 Patienten (61,3 %) im DOR-Arm bzw. 208 Patienten (57,1 %) im EFV-Arm Infektionen und parasitäre Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 1,07 [0,95; 1,21].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 257 Patienten (62,1 %) im DTG-Arm bzw. 240 Patienten (57,3 %) im EFV-Arm Infektionen und parasitäre Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 1,08 [0,97; 1,21].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 29 Patienten (56,9 %) im DTG-Arm bzw. 30 Patienten (60,0 %) im EFV-Arm Infektionen und parasitäre Erkrankungen dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,95 [0,68; 1,32].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ($I^2 = 0\%$) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR [95 %-KI]: 1,07 [0,97; 1,19], $p = 0,183$). Abbildung 3 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ($I^2 = 0\%$) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 1,07 [0,96; 1,19], $p = 0,220$). Abbildung 4 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (RR [95 %-KI]: 1,00 [0,87; 1,16], $p = 0,960$).

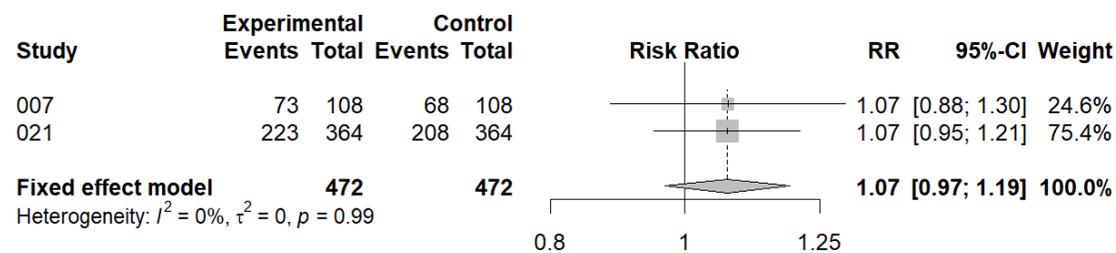


Abbildung 3: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

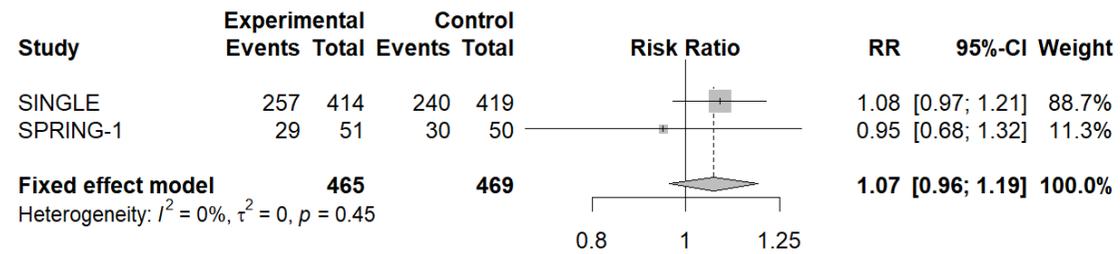


Abbildung 4: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

Tabelle 3: Ergebnisse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV^a

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Peto-Odds Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^b
DOR vs. EFV						
007	108	15 (13,9)	108	21 (19,4)	0,67 [0,33; 1,37]	
021	364	30 (8,2)	364	47 (12,9)	0,61 [0,38; 0,98]	
Meta-Analyse					0,63 [0,42; 0,93] 0,66 [0,46; 0,94] ^d	0,021 0,022 ^d
DTG vs. EFV						
SINGLE	414	60 (14,4)	419	69 (16,4)	0,86 [0,59; 1,25] 0,88 [0,64; 1,21] ^d	
SPRING-1	51	6 (11,8)	50	1 (0,02)	4,48 [0,97; 20,64]	
Meta-Analyse					0,94 [0,66; 1,36] 1,65 [0,0001; 46495,37] ^c	0,759 0,646 ^c
Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG					0,67 [0,39; 1,14] 0,38 [0,00; 10814,9] ^c	0,137 0,854 ^c
Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG (unter Ausschluss der Studie SPRING-1)					0,75 [0,47; 1,21] ^d	0,240 ^d
<p>a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>c: random effects model für Meta-Analyse von SINGLE und SPRING-1; Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung</p> <p>d: relatives Risiko für indirekten Vergleich unter Ausschluss der Studie SPRING-1</p> <p>DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse.</p>						

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 15 Patienten (13,9 %) im DOR-Arm bzw. 21 Patienten (19,4 %) im EFV-Arm Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,67 [0,38; 1,37].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 30 Patienten (8,2 %) im DOR-Arm bzw. 47 Patienten (12,9 %) im EFV-Arm Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR: 0,61 [0,38; 0,98].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 60 Patienten (14,4 %) im DTG-Arm bzw. 69 Patienten (16,4 %) im EFV-Arm Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: 0,86 [0,59; 1,25].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 6 Patienten (11,8 %) im DTG-Arm bzw. 1 Patienten (0,02 %) im EFV-Arm Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen dokumentiert. Das Peto-OR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 4,48 [0,97; 20,64].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ($I^2 = 0\%$) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von DOR gegenüber EFV (Peto-OR [95 %-KI]: 0,63 [0,42; 0,93], $p = 0,021$). Abbildung 5 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist heterogen ($I^2 = 76\%$); der Heterogenitätstest liegt bei $p = 0,04$, weshalb die statistische Zusammenfassung anhand eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt wurde. Das Ergebnis zeigt sowohl im Modell mit festen Effekten als auch mit zufälligen Effekten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (Peto-OR_{fixed} [95 %-KI]: 0,94 [0,66; 1,36], $p = 0,759$; Peto-OR_{random} [95 %-KI]: 1,65 [0,00; 46495,37], $p = 0,646$). Abbildung 6 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) sowohl unter Verwendung des Modells mit festen Effekten für die Meta-Analyse von DTG (Peto-OR [95 %-KI]: 0,67 [0,39; 1,14], $p = 0,137$) als auch mit zufälligen Effekten (Peto-OR [95 %-KI]: 0,38 [0,00; 10814,9], $p = 0,854$). Die Betrachtung des zugehörigen Forest-Plots in Abbildung 6 legt nahe, dass ein großer Teil der Heterogenität der Meta-Analyse von DTG durch die kleinen Ereignishäufigkeiten in der Studie SPRING-1 herrührt. Daher wird als Sensitivitätsanalyse der indirekte Vergleich unter Ausschluss der Studie SPRING-1 durchgeführt: dieser bestätigt die vorherigen Ergebnisse, denn es zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR und DTG (RR [95%]: 0,75 [0,47; 1,21], $p = 0,240$).

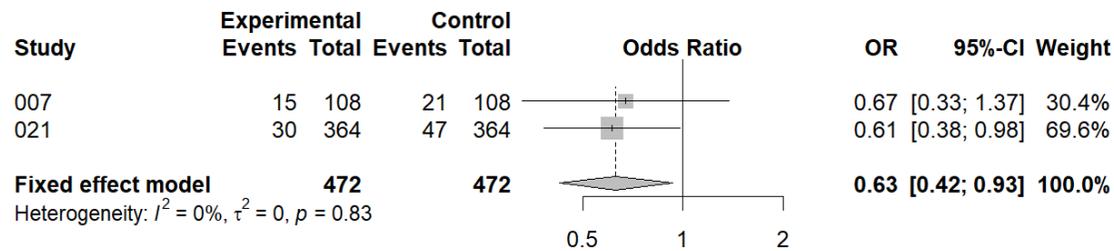


Abbildung 5: Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

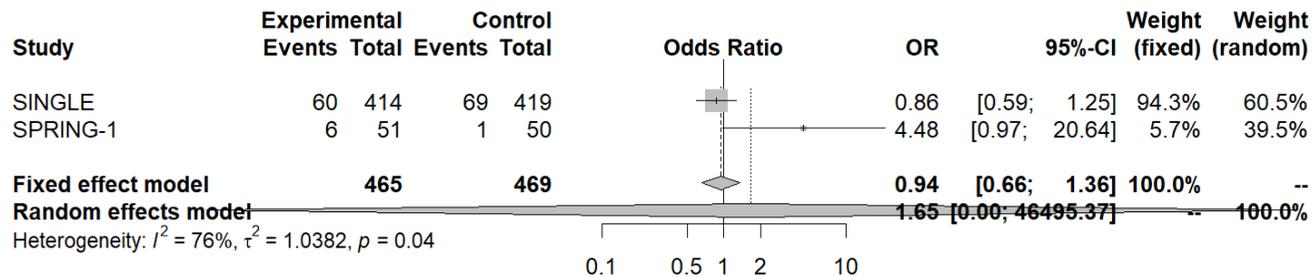


Abbildung 6: Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

Tabelle 4: Ergebnisse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV^a

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert ^b
DOR vs. EFV						
007	108	10 (9,3)	108	17 (15,7)	0,59 [0,28; 1,23]	
021	364	69 (19,0)	364	49 (13,5)	1,41 [1,01; 1,97]	
Meta-Analyse					1,20 [0,89; 1,62] 0,97 [0,00; 234,16] ^c	0,242 0,955 ^c
DTG vs. EFV						
SINGLE	414	102 (24,6)	419	88 (21,0)	1,17 [0,91; 1,51]	
SPRING-1	51	15 (29,4)	50	7 (14,0)	2,10 [0,94; 4,71]	
Meta-Analyse					1,24 [0,98; 1,58] 0,075	
Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG					0,96 [0,66; 1,42] 0,78 [0,00; 189,45] ^c	0,849 0,930 ^c
Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG (unter Ausschluss der Studie 007)					1,13 [0,75; 1,71] 0,552	
a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) c: random effects model für Meta-Analyse 007 und 021; Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse.						

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 10 Patienten (9,3 %) im DOR-Arm bzw. 17 Patienten (15,7 %) im EFV-Arm Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,59 [0,28; 1,23].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 69 Patienten (19,0 %) im DOR-Arm bzw. 49 Patienten (13,5 %) im EFV-Arm Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von EFV: 1,41 [1,01; 1,97].

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 102 Patienten (24,6 %) im DTG-Arm bzw. 88 Patienten (21,0 %) im EFV-Arm Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 1,17 [0,91; 1,51].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 15 Patienten (29,4 %) im DTG-Arm bzw. 7 Patienten (14,0 %) im EFV-Arm Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 2,10 [0,94; 4,71].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist heterogen ($I^2 = 78 \%$); der Heterogenitätstest liegt bei $p = 0,03$, weshalb die statistische Zusammenfassung anhand eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt wurde. Das Ergebnis zeigt sowohl im Modell mit festen Effekten als auch mit zufälligen Effekten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DOR und EFV (RR_{fixed} [95 %-KI]: 1,20 [0,89; 1,62], $p = 0,242$; RR_{random} [95 %-KI]: 0,97 [0,00; 234,16], $p = 0,955$). Abbildung 7 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist mäßig heterogen ($I^2 = 45 \%$); der Heterogenitätstest liegt bei $p = 0,18$, weshalb die statistische Zusammenfassung durchgeführt wurde. Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen DTG und EFV (RR [95 %-KI]: 1,24 [0,98; 1,58], $p = 0,075$). Abbildung 8 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sowohl unter Verwendung des Modells mit festen Effekten für die Meta-Analyse von DOR (RR [95 %-KI]: 0,96 [0,66; 1,42], $p = 0,849$) als auch mit zufälligen Effekten (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,00; 189,45], $p = 0,930$) kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC). Die Betrachtung des zugehörigen Forest-Plots in Abbildung 7 legt nahe, dass ein großer Teil der Heterogenität der Meta-Analyse von DOR durch die Studie 007 herrührt. Daher wird als Sensitivitätsanalyse der indirekte Vergleich unter Ausschluss der Studie 007 durchgeführt: dieser bestätigt die vorherigen Ergebnisse, denn es zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR und DTG (RR [95%]: 1,13 [0,75; 1,71], $p = 0,552$).

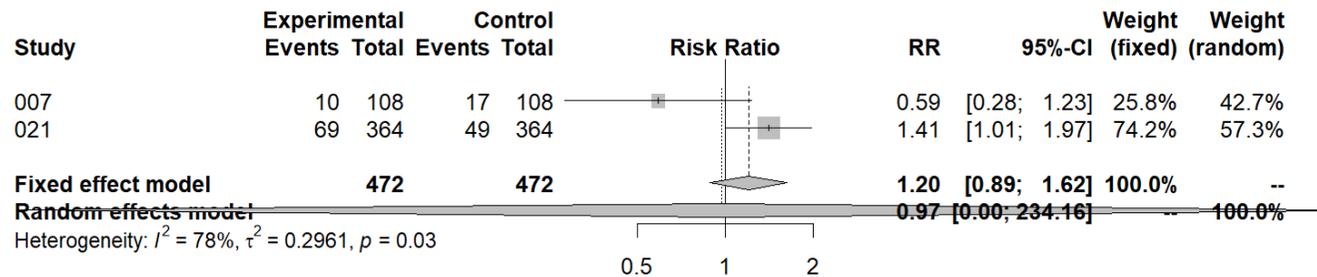


Abbildung 7: Meta-Analyse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

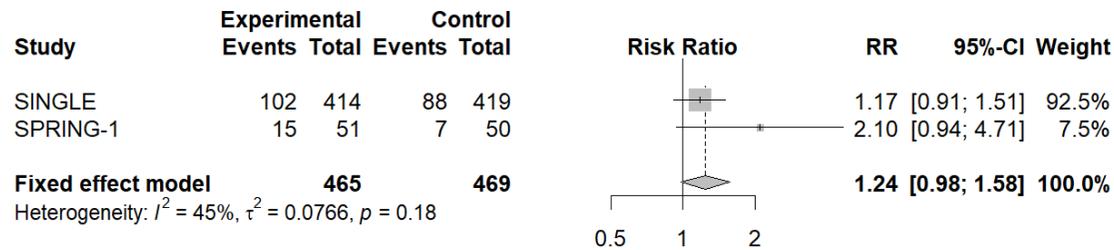


Abbildung 8: Meta-Analyse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

Tabelle 5: Ergebnisse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche, DOR vs. DTG via EFV^a

Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert ^b
DOR vs. EFV						
007	108	24 (22,2)	108	35 (32,4)	0,69 [0,44; 1,07]	
021	364	81 (22,3)	364	108 (29,7)	0,75 [0,58; 0,96]	
Meta-Analyse					0,73 [0,59; 0,91]	0,005
DTG vs. EFV						
SINGLE	414	107 (25,8)	419	142 (33,9)	0,76 [0,62; 0,94]	
SPRING-1	51	15 (29,4)	50	16 (32,0)	0,92 [0,51; 1,65]	
Meta-Analyse					0,78 [0,64; 0,95]	0,014
Indirekter Vergleich: DOR vs. DTG					0,94 [0,70; 1,27]	0,695
a: Wirkstoffe jeweils in Kombination mit 2 NRTI						
b: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)						
DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse.						

In der Studie 007 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 24 Patienten (22,2 %) im DOR-Arm bzw. 35 Patienten (32,4 %) im EFV-Arm Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 0,69 [0,44; 1,07].

In der Studie 021 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 81 Patienten (22,3 %) im DOR-Arm bzw. 108 Patienten (29,7 %) im EFV-Arm Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von DOR: 0,75 [0,58; 0,96], p=0,023.

In der Studie SINGLE wurden bis Woche 96 bei insgesamt 107 Patienten (25,8 %) im DTG-Arm bzw. 142 Patienten (33,9 %) im EFV-Arm Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DTG: 0,76 [0,62; 0,94].

In der Studie SPRING-1 wurden bis Woche 96 bei insgesamt 15 Patienten (29,4 %) im DTG-Arm bzw. 16 Patienten (32,0 %) im EFV-Arm Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes dokumentiert. Das RR [95 %-KI] zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied: 0,92 [0,51; 1,65].

Die Meta-Analyse der Studien 007 und 021 ist homogen ($I^2 = 0\%$) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten DOR gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,59; 0,91], $p = 0,005$). Abbildung 9 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Die Meta-Analyse der Studien SINGLE und SPRING-1 ist homogen ($I^2 = 0$) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten DTG gegenüber EFV (RR [95 %-KI]: 0,78 [0,64; 0,95], $p = 0,014$). Abbildung 10 zeigt den zugehörigen Forest-Plot.

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,70; 1,27], $p = 0,695$).

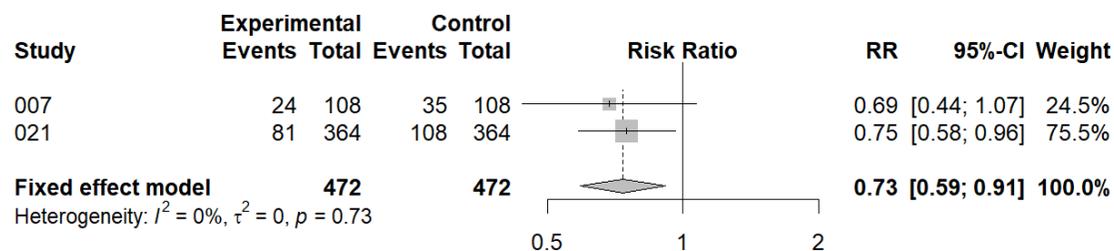


Abbildung 9: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT zu Woche 96; DOR vs. EFV

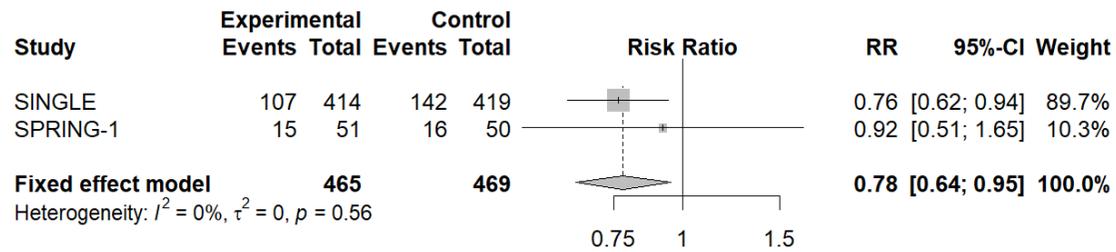


Abbildung 10: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) aus RCT zu Woche 96; DTG vs. EFV

5.2 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	30.04.2019
Stellungnahme zu	Doravirin – Pifeltro® (HIV-Infektion)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.04.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Doravirin (Pifeltro®).</p> <p>Doravirin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) assoziiert sind (Europäische Kommission, 2018a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zum Ergebnis</p> <ul style="list-style-type: none">• therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind: Zusatznutzen nicht belegt• vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind: Zusatznutzen nicht belegt <p>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des NNRTI Nevirapin (Viramune®) zur Behandlung von HIV-1-Infizierten, der in Europa seit 1998 zugelassen ist (Europäische Kommission, 2018b).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Doravirin.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Doravirin einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Doravirin 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 vorgetragene 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.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Doravirin 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.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2018a. Pifeltro - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1332.htm> [Aufgerufen am 29.04.2019].
- [2] Europäische Kommission. 2018b. Viramune - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h055.htm> [Aufgerufen am 29.04.2019].
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 753 Doravirin (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/428> [Aufgerufen am 29.04.2019].

5.3 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	6. Mai 2019
Stellungnahme zu	Doravirin
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. 67	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei der Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation verweist das IQWiG auf die in der ClinSurv-Resistenzstudie angegebenen Anteilswerte erworbener Resistenzen von 35,63% für die Substanzklasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), und leitet für die Angaben des pU eine Überschätzung der Patientenanzahl der vorbehandelten Population ab.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Die ClinSurv-Resistenzstudie ist eine Substudie der ClinSurv-HIV-Kohorte, einer multizentrischen, prospektiven Langzeitbeobachtungskohorte HIV-positiver Patienten, die seit 1999 am Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführt wird und in die etwa 25.000 Patienten eingeschlossen sind (Stand Juli 2016; [1]).</p>	<p>b) <u>Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI</u></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>In der vom IQWiG zitierten Publikation [2] wurden die Anteile übertragener (primärer) und erworbener Resistenzmutationen zwischen 2001 und 2011 untersucht. Der Anteil von übertragenen Resistenzen wurde basierend auf der ersten Probe der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ermittelt. Für die Ermittlung des Anteils von erworbenen Resistenzen wurde die letzte Probe der antiretroviral vorbehandelten Patienten berücksichtigt. Eingeschlossen und ausgewertet wurden insgesamt 1.950 HIV-Sequenzen von antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten und 2.049 HIV-Sequenzen von antiretroviral vorbehandelten Patienten.</p> <p>Die vom IQWiG mit Bezug auf die ClinSurv-Resistenzstudie genannten Raten an erworbenen Resistenzen stellen nach Auffassung von Gilead aus folgenden Gründen eine deutliche Überschätzung der tatsächlichen Resistenzraten dar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Den vom IQWiG benannten Gesamt-Anteilen von erworbenen Resistenzen von 35,63% für die Substanzklasse der NNRTI liegen alle in den Jahren 2001-2011 in die ClinSurv-Resistenzstudie eingeschlossenen Patienten zugrunde. Dabei wurde jedoch nicht berücksichtigt, dass der Anteil an Patienten mit erworbenen Resistenzen bereits über den Untersuchungszeitraum signifikant abgenommen hat, was die 	<p><u>assoziiert sind</u></p> <p>Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert-Koch-Institut (RKI)⁹ geht der pharmazeutische Unternehmer von 66.000 bis 71.600 Patientinnen und Patienten mit einer antiretroviraler Therapie (ART) aus.</p> <p>Ausgehend von drei deutschen Kohortenstudien weisen laut pharmazeutischem Unternehmer 2,6 bis 11,4 % der Patientinnen und Patienten Resistenzmutationen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Doravirin nicht infrage.</p> <p>Unter der Annahme, dass ca. 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 52.538 bis 62.804 Patienten für die Gabe von Doravirin in Betracht.</p> <p>In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Annahmen zu den Resistenzhäufigkeiten bestehen Unsicherheiten. Des Weiteren ist nicht klar, inwieweit die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind. Demzufolge stellt die angegebene</p>

⁹ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 47/2018.

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>Autoren unter anderem auf verbesserte Therapie-Optionen zurückführen, so beispielsweise neue Substanzklassen, Zweitgenerationssubstanzen und Adhärenz-fördernde Fixkombinationen. Da seit 2011 insgesamt 12 neue Substanzen und Substanzkombinationen⁸ mit teils deutlich verbesserten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofilen, aber vor allem auch wesentlich robusteren Resistenzprofilen in den deutschen Markt eingeführt wurden, ist davon auszugehen, dass sich der Anteil an Patienten mit erworbenen Resistenzen auch nach 2011 weiterhin deutlich reduziert hat. Um die aktuellen Anteile an antiretroviral vorbehandelten Patienten mit Resistenzmutationen sachgerecht abzubilden, muss nach Auffassung von Gilead auch der abnehmende Trend adäquat berücksichtigt werden.</p> <p>2. Obschon bei den Patienten, die in der ClinSurv-HIV-Kohorte beobachtet werden, im Rahmen der klinischen Versorgung regelmäßig Resistenztestungen auch bei antiretroviral behandelten Patienten durchgeführt werden (gerade auch nach der Aufnahme des Resistenztests in die Erstattung in 2005), erscheint die Anzahl an Resistenztests bei vorbehandelten Patienten sowohl absolut als auch relativ zu den antiretroviral</p>	<p>Patientenzahl eine Überschätzung dar.</p>

⁸Neuzulassungen (ohne Zulassungserweiterungen): **2012:** Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera[®]), Rilpivirin (Edurant[®]); **2013:** Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Stribild[®]); **2014:** Dolutegravir (Tivicay[®]), Cobicistat (Tybost[®]), Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq[®]); **2016:** Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Genvoya[®]), Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Descovy[®]), Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (Odefsey[®]); **2017:** Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Symtuza[®]); **2018:** Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca[®]), Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Biktarvy[®])

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>nicht-vorbehandelten Patienten als sehr niedrig. So verteilen sich die eingeschlossenen Sequenzen der insgesamt 9.528 Patienten nahezu hälftig auf antiretroviral nicht-vorbehandelte (47%) und antiretroviral vorbehandelte (50%) Patienten; in der klinischen Praxis hingegen stehen den derzeit etwa 68.800 (93%) antiretroviral vorbehandelten Patienten lediglich etwa 5.000 (7%) antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (IQVIA-Verordnungsdaten, eigene Berechnungen) gegenüber, die pro Jahr auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden, was sich auch in der Kohorte entsprechend abbilden müsste. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass für einen antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nur eine Sequenz/Patient berücksichtigt wurde, während bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten eine Sequenz/Patient/Jahr eingeschlossen wurde – zudem liegen also auch den Sequenzen deutlich mehr antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten zugrunde als vorbehandelte. Dies deutet darauf hin, dass im Gegensatz zu der augenscheinlich breit(er) angewendeten Testung auf Primärresistenzen ein Resistenztest bei antiretroviral vorbehandelten Patienten nur in bestimmten Fällen erfolgt, was grundsätzlich auf einen Selektionsbias und damit eine potentielle Fehleinschätzung hinweist.</p> <p>3. Das Vorliegen eines erheblichen Selektionsbias wird durch das bereits seit 2002 Leitlinien-empfohlene Vorgehen [3] in der</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinischen Praxis bestätigt: Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten wird ein Resistenztest im Grunde ausschließlich im Fall eines virologischen Versagen durchgeführt (dies auch, da für die Durchführung eines Resistenztests eine gewisse Viruslast vorliegen muss) – naturgemäß wird damit ein Resistenztest nur bei den Patienten durchgeführt, bei denen mit höchster Wahrscheinlichkeit tatsächlich Resistenzen vorliegen. Damit ist die gefundene Resistenzrate in einer antiretroviral vorbehandelten Patientenpopulation, bei der eine Genotypisierung vorgenommen wurde, mit hoher Wahrscheinlichkeit signifikant höher als in der antiretroviral vorbehandelten Gesamtpopulation, und die in der Publikation von Schmidt et al. bei genotypisierten Patienten gefundene Resistenzrate kann nicht auf die Gesamtpopulation aller antiretroviral vorbehandelten Patienten übertragen werden. Dies bestätigen auch die Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>“Perhaps the selection among persons before ART start, where we observe a rather consistent trend of TDR, was not as large as among treated patients. It is conceivable that there was a stronger selection bias to test patients with more problematic courses of therapy and thus towards cases with higher probability of HIV drug resistance in the initial years before statutory introduction of resistance testing in 2005.”</i> 	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>„In total 86% (8,165/9,528) of the patients in the five Resistance Study centres were ART experienced. Among all patients who have been treated, HIV drug resistance was identified in 16% (1,347/8,165) of patients.“</i> <p>4. Auch weitere auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Evidenz bestätigt deutlich niedrigere Anteile von Patienten mit Resistenzmutationen: Eine Analyse der Swiss HIV Cohort Study (SHCS) mit Daten von 11.084 antiretroviral vorbehandelten Patienten aus dem Zeitraum von 1999 bis 2013 [4] zeigt, dass das Auftreten von Resistenzen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten insbesondere in den letzten Jahren aufgrund der Verfügbarkeit von neuen hoch wirksamen Therapieoptionen und engmaschiger Therapiekontrolle prinzipiell gestoppt wurde und entsprechend in den sogenannten Resource-Rich-Ländern wie Deutschland im Grunde als ein Relikt der Zeit vor, respektive während der Verfügbarkeit der ersten virologisch noch suboptimal wirksamen Kombinationstherapien betrachtet werden kann. In einer aktuellen Veröffentlichung von 2018, die bei der Resistenzanalyse auch die geografische Region berücksichtigt, wird der Trend der abnehmenden Prävalenz ebenfalls deutlich [5]. So liegt bei Betrachtung des Zeitraums von 2007-2016 im Vergleich zum Zeitraum von 1999-2016 in der geografischen</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>Region, die auch Deutschland beinhaltet, die Prävalenz der NNRTI-Resistenz nur noch bei 12,2% im Vergleich zu 23,1%. Für Deutschland allein wird die Prävalenz der NNRTI-Resistenz mit 8,0-12,9% angegeben (2006-2016).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Berücksichtigung aktueller Evidenz sowie der Trends bei der Entwicklung von Resistenzmutationen bei der Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

- 1. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28. 18. Juli 2016.
- 2. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. PLoS One. 2014;9(8):e104474.
- 3. Brockmeyer NH, Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Aktualisierung Juli 2002. Dtsch Med Wochenschr. 2003;128 Suppl 1:S7-18. Epub 2003/05/09.
- 4. Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, Kouyos RD, Boni J, Yerly S, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. Clin Infect Dis. 2016;62(10):1310-7.
- 5. Zazzi M, Hu H, Prosperi M. The global burden of HIV-1 drug resistance in the past 20 years. PeerJ. 2018;6:e4848. Epub 2018/05/31.

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

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Doravirin (Pifeltro®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> 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 15.04.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Doravirin (Pifeltro®) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Doravirin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für (1) therapienaive Patienten Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI) und für (2) therapieerfahrene Patienten eine individuelle antiretrovirale Therapie festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an. Für (1) therapienaive Patienten wurden zwei adjustierte indirekte Vergleiche von Doravirin in Kombination mit zwei NRTI gegenüber Dolutegravir plus zwei NRTI über die Brückenkomparatoren Efavirenz und Darunavir (geboostert mit Ritonavir) vorgelegt. Die eingeschlossenen</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pifeltro® mit dem Wirkstoff Doravirin (DOR). DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) Therapie-naive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind und b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.</p> <p>a) <u>Therapie-naive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</u></p> <p>In den zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen 007, 018 und 021 erfolgte jeweils keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR wurden insgesamt sechs RCTs für zwei</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien wurden vom IQWiG als hinreichend ähnlich und insgesamt geeignet für den entsprechenden indirekten Vergleich angesehen. Nach Aussagen des IQWiG hätten sich aber bei den Ergebnissen weder positive noch negative Effekte gezeigt. Bei der Darstellung der Ergebnisse wurde seitens des IQWiG jedoch auf spezifische unerwünschte Ereignisse verzichtet und die Unvollständigkeit der vorgelegten Auswertungen kritisiert. Zudem wurde darauf verwiesen, dass sich unabhängig davon in den vorgelegten Analysen in keinem Fall ein mehr als nur geringfügiger Effekt zeigen würde.</p> <p>Für (2) therapiererfahrene Patienten wurden nach Aussagen des IQWiG keine Daten vorgelegt.</p>	<p>adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) mit Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir, geboostert mit Ritonavir (DRV/r) vorgelegt. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird über den Brückenkomparator EFV mit jeweils zwei Studien für DOR bzw. DTG sowie ein weiterer adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator DRV/r mit jeweils einer Studie für DOR bzw. DTG durchgeführt.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der sechs Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingesetzten Brückenkomparatoren EFV und DRV/r hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.</p> <p>Aus den beiden adjustierten indirekten Vergleichen ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG nicht belegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurde in der Metaanalyse der beiden</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für DOR gegenüber DTG.</p> <p>b) <u>Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für therapieerfahrene erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten ein Zusatznutzen für DOR daher nicht belegt.</p>
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt intransparent</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die ggf. vorliegenden Gründe für ihre Anpassung nicht dargelegt werden.</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: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA: zusammenfassende Dokumentation für die zurückliegende Bewertung im Anwendungsgebiet nach mehreren Jahren nicht verfügbar</p> <p>Es ist festzustellen, dass die zusammenfassenden Dokumentationen zu den zurückliegenden Bewertungen im Anwendungsgebiet zur Behandlung von Patienten, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind (z.B. Beschlüsse zu Dolutegravir vom 21.09.2017, Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirafenamid vom 05.01.2017, Emtricitabin/Tenofovirafenamid vom 03.11.2016, Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19.03.2015) auch nach mehreren Jahren noch immer nicht veröffentlicht wurde.</p> <p>Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte (insb. der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen) ist damit weder für die Dossiererstellung noch für das Stellungnahmeverfahren möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht</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>nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist. Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO).</p> <p>Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,4. Würdigung der vorgetragenen Argumente,5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundausschuss.“ <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO: „Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</p> <ol style="list-style-type: none">a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“	

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

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:	

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

Datum	06.05.2019
Stellungnahme zu	Pifeltro® Doravirin
Stellungnahme von	<p style="text-align: center;">dagnä</p> <p style="text-align: center;"><small>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</small></p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pifeltro® (Doravirin [DOR]) ist als oral zu verabreichendes Medikament in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen zugelassen, wenn das Virus keine Mutationen aufweist, die mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der Nicht- Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) aufweist. DOR ist ein neuer NNRTI – neben Delavirdin (DLV), Efavirenz (EFV), Etravirin (ETR), Nevirapin (NVP) und Rilpivirin (RPV) der insgesamt sechste Vertreter der NNRTI-Klasse.</p> <p>DOR unterscheidet sich dabei in seinen Charakteristika durchaus von den anderen Vertretern der NNRTI, kann u. a. im Gegensatz zu RPV, mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Nutzenbewertungsverfahren, auch bei einer HI-Virulast > 100.000 Kop./ml eingesetzt werden, ohne Nahrung eingenommen werden und hat keine Beschränkungen bezüglich der parallelen Einnahme der häufig eingenommenen Protonenpumpenhemmer (PPI, z. B. Omeprazol). Die Wirksamkeit von DOR in Kombination mit 2 nukleosidischen / nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) bei unvorbehandelten Patienten wurde nach der Dosisfindung in der Studie 018 – gegen Darunavir/Ritonavir [DRV/r], jeweils mit der festen Kombination aus Emtricitabin [FTC]/TDF oder Abacavir [ABC]/Lamivudin [3TC] (1) – und in der Studie 021 – Fixkombination von DOR/3TC/TDF gegen EFV/FTC/TDF (2) – verglichen und zeigte in beiden Studien die Nichtunterlegenheit. Da weder EFV noch DRV/r Teil der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie waren, diente als Grundlage der Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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>Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ein Vergleich mit Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 NRTI über die Brückenkomparatoren EFV und DRV/r. Das IQWiG kommt hier zur Einschätzung eines nicht belegten Zusatznutzens.</p> <p>In der Drive Shift Studie wurden vorbehandelte Patienten mit supprimierter HI-Viruslast entweder sofort oder in einem zweiten Arm mit einer Verzögerung von 24 Wochen auf eine Fixkombination mit DOR/3TC/TDF gewechselt (3). Mit einer Beobachtungszeit unter DOR/3TC/TDF nach dem Wechsel von 48 Wochen in dem einen und 24 Wochen in dem anderen Behandlungsarm, genügte die Studie formal nicht einer Einbeziehung in die Dossierbewertung durch das IQWiG. Da aber auch in dieser Studie eine gute Wirksamkeit (ohne Nachweis von Resistenzmutationen gegen DOR, 3TC oder TDF im Beobachtungszeitraum), Sicherheit und Verträglichkeit nachgewiesen wurde, sieht die dagnä hier trotz der Einschränkung der kurzen Beobachtungszeit klinisch relevante Daten.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pifeltro® mit dem Wirkstoff Doravirin (DOR). DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Bewertung der dagnä:</p> <p>Mit der Zulassung von DOR alleine und in der fixen Kombination als DOR/3TC/TDF gibt es neue Optionen in der Wahl der ART für HIV positive Erwachsene ohne Nachweis von Mutationen im HI-Virusgenom, die mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der Nicht- Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) –3TC oder TDF – verbunden sind. Dabei ergänzt DOR in der Klasse der NNRTI mit guten Eigenschaften bezüglich Wirksamkeit, Verträglichkeit,</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pifeltro® mit dem Wirkstoff Doravirin (DOR). DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei</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>einem einzigartigen Resistenzmuster und wenigen Wechselwirkungen im Vergleich zu den anderen NNRTI das Armamentarium zur Therapie der HIV-Infektion. Diese Einschätzung wird durch eine signifikant niedrigere Rate von Nebenwirkungen in der Systemorganklasse (SOC) „psychiatrische Erkrankungen“ für Pifeltro® und Delstrigo® im Vergleich zur DTG über die Brückenkomparatoren unterstützt. Jede sinnvolle Neuentwicklung im Bereich der ART, die die Möglichkeiten einer individualisierten ART ergänzt, wird von der dagnä als Mehrwert gesehen.</p>	<p>Patientengruppen unterschieden: a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind und b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.</p> <p>a) <u>Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</u></p> <p>In den zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen 007, 018 und 021 erfolgte jeweils keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR wurden insgesamt sechs RCTs für zwei adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (Studien 007, 018, 021) mit Dolutegravir (DTG) in Kombination mit 2 NRTI (Studien SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über die Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir, geboostert mit Ritonavir (DRV/r) vorgelegt. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird über den Brückenkomparator EFV mit jeweils zwei Studien für DOR bzw. DTG sowie ein weiterer adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator DRV/r mit jeweils einer Studie für DOR bzw. DTG durchgeführt.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der sechs Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingesetzten</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>Brückenkomparatoren EFV und DRV/r hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.</p> <p>Aus den beiden adjustierten indirekten Vergleichen ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DOR im Vergleich zu DTG nicht belegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurde in der Metaanalyse der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für DOR gegenüber DTG.</p> <p>b) <u>Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</u></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>Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für therapieerfahrene erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten ein Zusatznutzen für DOR daher nicht belegt.</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:	

Literaturverzeichnis

- 1) Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, Lai MT, Xu X, Rodgers A, Lupinacci L, Kumar S, Sklar P, Nguyen BY, Hanna GJ, Hwang C; DRIVE-FORWARD Study Group. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 May;5(5):e211-e220. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30021-3. Epub 2018 Mar 25

- 2) Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, Kaplan R, Lupinacci L, Rodgers A, Xu X, Lin G, Kumar S, Sklar P, Nguyen BY, Hanna GJ, Hwang C, Martin EA; DRIVE-AHEAD Study Group. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 1;68(4):535-544. doi: 10.1093/cid/ciy540.

- A.

- 3) Johnson M, Kumar P, Molina JM, Rizzardini G, Cahn P, Bickel M, Mallolas J, Zhou Y, Morais C, Kumar S, Sklar P, Hanna GJ, Hwang C, Greaves W; DRIVE-SHIFT Study Group. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Apr 11. doi: 10.1097/QAI.0000000000002056. [Epub ahead of print] PMID: 30985556.

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

**hier: Doravirin &
Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Mai 2019
von 13.46 Uhr bis 14.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Henschel
Frau Dr. Moroni-Zentgraf

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

Frau Dransfeld
Herr Mattern

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

Herr Dr. Funke
Frau Groebner
Frau Dr. Steck
Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG):**

Herr Prof. Dr. Stellbrink

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

Herr Dr. Christensen

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:46 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Wir kommen jetzt zu Punkt 4.1.4 der heutigen Tagesordnung, der mündlichen Anhörung zu Doravirin & Doravirin, Lamivudin und Tenofoviridisoproxil, also Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind.

Ich darf Sie herzlich willkommen heißen und mich bei Ihnen entschuldigen, dass wir Sie ein bisschen haben warten lassen. Wir sind heute Morgen ein bisschen in Verzug geraten. Das passiert manchmal, weil Anhörungen zeitlich nicht immer 100-prozentig planbar sind. Sehen Sie uns das deshalb bitte nach. Mein Name ist übrigens Christian Zahn. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken, der einen anderweitigen Termin hat. Ich bin unparteiisches stellvertretendes Mitglied des G-BA.

Zum heutigen Stellungnahmeverfahren hat es sechs Stellungnahmen gegeben, und zwar von MSD Sharp & Dohme, von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, von Boehringer Ingelheim, von Gilead Sciences und vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Bevor wir beginnen, weise ich formal darauf hin, dass wir hier wie immer ein Wortprotokoll führen. Das hat zur Folge, dass ich Sie herzlich bitte, dass Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, bevor Sie anfangen zu sprechen, immer Ihren Namen sagen und die Organisation benennen, die Sie vertreten; denn sonst ist es für die Protokollanten hier ausgesprochen schwierig.

Ich möchte nun zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Funke, Frau Groebner, Frau Dr. Steck und Herr Weißflog anwesend, für den klinischen Bereich Herr Professor Stellbrink von der Deutschen AIDS-Gesellschaft und Herr Dr. Christensen von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter. Von Boehringer sind Herr Dr. Henschel und Frau Dr. Moroni-Zentgraf anwesend – ja –, von Gilead Sciences Frau Dransfeld und Herr Mattern – ja. Der vfa ist nicht anwesend; die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner kommen vielleicht noch. Aber sie sind im Moment nicht anwesend.

Wir kommen zur Anhörung. Wir fangen ja immer an, indem Sie Stellung nehmen. Bevor wir das aber tun, würde ich gerne einige wichtige Punkte für die Anhörung hier benennen und Fragen stellen, und zwar an die Kliniker: Gibt es aus der Praxis Hinweise darauf, dass Doravirin ein anderes Nebenwirkungsprofil hat als die bisherigen NNRTIs? Neben dieser Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer folgende Frage: Sind weitere Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder für therapieerfahrene Patienten geplant? Das sind die beiden Fragen, die ich an Sie zu richten habe.

Wer von Ihnen wird das Eingangsstatement vortragen? – Herr Weißflog. – Dann haben Sie jetzt das Wort. Bitte schön.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich das aber gleich mache, möchte ich Ihnen die Kollegen

vorstellen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind. Das sind ganz links von mir Monika Groebner, die im Bereich HTA maßgeblich für die Erstellung des Dossiers verantwortlich war, links neben mir meine Kollegin Natalie Steck aus dem Bereich Market Access, dort für das Thema HIV zuständig, sowie rechts von mir mein Kollege Benedikt Funke, im Bereich Medizin Experte für HIV. Mein Name ist Jan Weißflog. Ich koordineiere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Lassen Sie mich noch eine Bemerkung zum Versorgungskontext in der HIV-Therapie voranstellen. Zur Behandlung einer HIV-Infektion stehen in Deutschland verschiedene Wirkstoffe und Kombinationen aus insgesamt fünf Substanzklassen zur Verfügung, die eine ganz individuelle Therapie der Patienten ermöglichen. Vor dem Hintergrund der lebenslangen Therapie einer HIV-Infektion und der möglichen Entwicklung von Resistenzen gibt es aber immer noch einen hohen Bedarf, die Therapieoptionen ständig zu verbessern und zu erweitern. Gefragt sind ein besseres Sicherheitsprofil, bessere Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen und ein einfacheres Einnahmeschema; denn neben der HIV-Infektion selbst gibt es zusätzliche Herausforderungen im klinischen Alltag, beispielsweise Wechselwirkungen der antiretroviralen Therapie mit anderen Arzneimitteln oder das Management erhöhter Blutfettwerte.

Heute geht es um Doravirin, einen neuen Vertreter der Klasse der NNRTI. Der Wirkstoff steht sowohl als Monosubstanz mit dem Namen Pifeltro als auch in einer Fixdosiskombination mit Lamivudin und Tenofovir unter dem Namen Delstrigo zur Verfügung. Doravirin wurde gezielt entwickelt, um die Nachteile der bisherigen Vertreter dieser Klasse der NNRTI zu verbessern. Dazu gehört zum Beispiel die neuropsychiatrische Toxizität, die Schwindel, Kopfschmerz und Schlaflosigkeit verursachen kann, außerdem das schlechte Lipidprofil, das mit einem höheren kardiovaskulären Risiko einhergeht.

Für das heutige Verfahren ist aus unserer Sicht ein Punkt von besonderer Bedeutung; Sie sprachen es bereits an: Obwohl bei therapienaiven Patienten für Doravirin hochwertige Evidenz in Form dreier randomisierter kontrollierter Studien vorliegt, fehlt eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT. Deshalb haben wir umfangreiche und vollständige Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode gegenüber der zVT Dolutegravir vorgelegt. Alle sechs eingeschlossenen Studien zu Doravirin und Dolutegravir waren ähnlich im Studiendesign, ähnlich im untersuchten Patientenkollektiv und ähnlich in der Fragestellung. Im methodischen Ansatz ist das IQWiG uns auch weitestgehend gefolgt; nur werden die statistisch signifikanten und vor allem klinisch relevanten Vorteile nicht berücksichtigt, weil Auswertungen zu spezifischen UEs als nicht vollständig angesehen wurden. Wir haben aber eine vollständige Datenbasis für die Nutzenbewertung vorgelegt.

Insgesamt belegen die Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegenüber der zVT eine Verringerung von Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit unserer Produkte. Für die Einzelsubstanz zeigte sich eine Verringerung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die nicht nur als geringfügig einzuschätzen ist. Für beide Produkte zeigten sich Vorteile in der Systemorganklasse der psychiatrischen Erkrankungen, was von hoher Relevanz für den klinischen Behandlungsalltag der Patienten ist. Die Vorteile konnten nicht nur in den klinischen Studien gegenüber dem NNRTI Efavirenz, sondern auch im indirekten Vergleich gegenüber dem Integrasehemmer Dolutegravir gezeigt werden.

Entsprechend der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung ergibt sich der Zusatznutzen von Doravirin gegenüber der zVT aufgrund einer bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapielevanten Effekts, die insbesondere auf der Verringerung von Nebenwirkungen beruht. In der Gesamtschau leiten wir daher für Doravirin plus zwei NRTI durch diese bislang nicht erreichten Vorteile und unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Herausforderung, die ein indirekter Vergleich mit sich bringt, für die Monosubstanz einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und für die Fixdosiskombination einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen ab. – Vielen Dank bis hierher. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ebenfalls danke für die Einleitung. – Ich würde gerne auf einen Punkt in Ihren Stellungnahmen eingehen und dann eine konkrete Frage zu einem Punkt stellen, den Sie gerade adressiert haben.

Zunächst zu einem Punkt, weil Sie ihn in Ihrer Stellungnahme sehr stark hervorgehoben haben, warum es denn keine Berechnung diverser Effekte durch das IQWiG gebe, nur folgender Hinweis: Für die Erstellung des Dossiers sind Sie selbst verantwortlich. Wenn Sie die Effekte für die unerwünschten Ereignisse nicht berechnen, dann ist das Ihre Verantwortung. Das IQWiG ist ja kein Auftragsforschungsinstitut, um für Sie das Dossier zu korrigieren. Sie haben auch jetzt nicht für alle unerwünschten Ereignisse und insbesondere nicht für diejenigen unerwünschten Ereignisse, die gemäß der Fachinformation bei Ihrem Präparat am häufigsten vorkommen, entsprechende Analysen gerechnet, obwohl die entsprechenden Informationen zu den Studien vorliegen.

Folgende konkrete Frage möchte ich stellen: Sie haben gerade gesagt, bei der Monosubstanz gäbe es einen Vorteil bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse; das ist so nicht richtig. Vielmehr sehen Sie in einem der beiden von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche ein statistisch signifikantes Ergebnis, während Sie in dem anderen indirekten Vergleich kein statistisch signifikantes Ergebnis sehen. Wenn Sie diese beiden indirekten Vergleiche kombinieren, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

Was Sie gemacht haben, ist Folgendes: Sie sagen, weil es in diesem einen der indirekten Vergleiche ein signifikantes Ergebnis gebe, ohne das wirklich auch quantitativ zu betrachten, ergebe sich dadurch ein Zusatznutzen. Meine konkrete Frage ist: Warum ziehen Sie denn primär denjenigen indirekten Vergleich heran, der nur auf zwei Studien basiert, während der andere im Gegensatz dazu auf vier Studien beruht, und warum ziehen Sie den indirekten Vergleich primär für Ihre Aussage heran, der deutlich weniger Patienten und Ereignisse hat als derjenige indirekte Vergleich, bei dem es kein statistisch signifikantes Ergebnis gibt? Nicht einmal Ihre qualitative Betrachtung ist also irgendwie dahin gehend nachvollziehbar, dass Sie daraus etwas ableiten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer von Ihnen will das beantworten? – Frau Groebner, bevor Sie das tun, möchte ich formal darauf hinweisen, dass in der Zwischenzeit Herr Rasch und Herr Werner für den vfa seit 13:55 Uhr an der Sitzung hier teilnehmen. – Bitte schön, Frau Groebner.

Frau Groebner (MSD): Vielen Dank für diese Frage. – Wir haben bei der Ableitung des Zusatznutzens natürlich eine Gesamtschau gebildet. Zu dem, was Sie angesprochen haben: Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sehen wir in der Tat über einen dieser Pfade ein signifikantes Ergebnis und über den zweiten einen Vorteil, der halt numerisch ist. In der Gesamtschau haben wir dann gesagt: Okay, wir können es nicht quantifizieren. Aus diesem Grund haben wir dann eben den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich versuche jetzt einmal, die Analogie zu einem direkten Vergleich mit mehr als einer Studie aufzuzeigen. Sie sagen Folgendes: Sobald man in einer Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis sieht und die anderen Studien nicht einen Effekt zuungunsten zeigen, wäre es immer ein Effekt. Das ist das, was Sie gerade sagen.

Die übliche Methode in der evidenzbasierten Medizin ist dazu, dies quantitativ mittels Metaanalysen zusammenzufassen. Wenn man das hier macht, dann kommt kein statistisch signifikantes Ergebnis heraus. Diese Methode ist natürlich auch deswegen sinnvoll und nachvollziehbar, weil sie ein Gewicht primär darauf legt, wo mehr Informationen vorhanden sind. Je mehr Informationen da sind, desto größer ist die Sicherheit. Sie haben hier einen indirekten Vergleich noch mal mit vier Studien, größerer Sicherheit, mit homogenen Effekten über beide Studien auf beiden Seiten, und dies gegenüber einem anderen indirekten Vergleich, wobei Sie jeweils nur eine Studie haben und Sie noch nicht einmal Homogenität innerhalb der einzelnen Arme untersuchen können. Bei dem indirekten Vergleich, bei dem Sie Homogenität sehen können und Sie mehr Daten haben, sehen Sie kein statistisch signifikantes Ergebnis. Bei dem indirekten Vergleich, der mit nur jeweils einer Studie unsicher ist, sehen Sie ein signifikantes Ergebnis. Daher nochmals die Nachfrage: Würden Sie bei Metaanalysen genauso agieren, bei direkt vergleichenden Studien?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Groebner.

Frau Groebner (MSD): Ich glaube, es gibt jetzt hier keine Standardmethode in der vorliegenden Datensituation, wo man zwei indirekte Vergleiche anstellt. Eine Methode wäre zum Beispiel auch eine Netzwerk-Metaanalyse. Wir wollten beide Ergebnisse, die wir über diese beiden Pfade sehen, berücksichtigen. Daher haben wir eben diesen Weg gewählt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nochmals Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Damit ist es soweit klar. Offensichtlich wird das anders gesehen. Die Frage ist: Warum haben Sie keine Auswertung zu denjenigen unerwünschten Ereignissen gemacht, die in der Fachinformation für Ihr Präparat als primär relevante beschrieben werden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Groebner.

Frau Groebner (MSD): Wir haben alle Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen mit dem Dossier eingereicht. Was wir jetzt im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht haben, waren Effektschätzer, also relative Risiken für fünf fehlende Systemorganklassen. Da sehen wir aber keine weiteren signifikanten Unterschiede. Das heißt, für uns bleibt jetzt die

Datengrundlage gleich wie schon mit der Dossiereinreichung. In der Gesamtschau mit den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Systemorganklasse der psychiatrischen Ereignisse sehen wir eben gewisse Vorteile, die aus unserer Sicht den Zusatznutzen auch begründet haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nochmals Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ergänzend bzw. noch einmal: Sie haben meine Frage nicht beantwortet, weil ich auf unerwünschte Ereignisse hingewiesen habe, die in der Fachinformation für Ihr Arzneimittel als häufigste beschrieben werden. Dafür haben Sie keine Effekte berechnet, und meine Frage war, warum. Die Folgefrage, die ich im ganzen Bereich hätte, ist: Sie konstatieren bei psychiatrischen Erkrankungen fehlende Daten. Haben Sie versucht, diese fehlenden Daten von den Studien, die nicht von Ihnen durchgeführt worden sind, zu bekommen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Weißflog, beantworten Sie das?

Herr Weißflog (MSD): Soweit mir bekannt ist, haben wir versucht, alle Daten beizubringen, auch von Studien von Wettbewerbern, die dazu nötig waren. Aber natürlich lag uns nicht alles vergleichend vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay? – Weitere Fragen? – Dann komme ich noch einmal auf meine Frage an die Kliniker zurück: Gibt es denn aus der Praxis Hinweise darauf, dass Doravirin ein anderes Nebenwirkungsprofil hat als die bisherigen NNRTIs? – Herr Dr. Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich darf vielleicht anfangen. – Für die Klasse der NNRTI gilt ganz generell, dass sie so etwas wie die Drittsubstanzen sind. Das heißt, sie werden in der Regel mit zwei anderen Substanzen kombiniert, um eine vollständige antiretrovirale Therapie für die HIV-Patienten zusammenzustellen. Doravirin ist sicherlich kein Me-Too-Präparat, was die NNRTI angeht, sondern es ist eine andere Substanz, die auch andere Charakteristika hat. Wenn man Doravirin mit den anderen NNRTIs vergleicht, gibt es durchaus Unterschiede. In Bezug auf das Rilpivirin, das ja sehr gängig ist und auch in den sogenannten „Single-Tablet“-Regimen zur Verfügung steht, ist es so, kann eben bei hohen Viruslasten zum Beispiel dieses Medikament Rilpivirin nicht eingesetzt werden; es kann mit bestimmten Medikamenten nicht kombiniert werden. Für das Efavirenz, das in den klinischen Studien ebenfalls verglichen wurde und heute eigentlich nicht mehr leitliniengerecht ist, sind es dann die ZNS-Nebenwirkungen, die eine Rolle spielen. Insofern kann man zusammenfassend sagen, dass das Doravirin andere Charakteristika hat, die aus klinischer Perspektive im Vergleich zu den anderen NNRTIs sicherlich positiv sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wollen Sie das ergänzen, Herr Stellbrink?

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Das sehe ich ganz genauso. Es hebt sich tatsächlich ab, was die klassischen Probleme der bisher verfügbaren NNRTIs angeht, wobei man eben auch klar sagen muss, dass es als drittes Medikament für die Substanzklasse gilt. Was die Differenzierung zu Integrase-inhibitoren angeht, was hier sozusagen im Quervergleich vorgenommen wurde, könnte man sicherlich auch noch etwas anderes dazu sagen. Wie

schon erwähnt, gibt es bei Rilpivirin pharmakokinetische Probleme, Anwendbarkeit nur bei unter 100.000 Viruskopien vor Therapie, Efavirenz mit den erwähnten Problemen und Nevirapin mit Hepatotoxizität und Resistenzrate. Dagegen hebt es sich, wie es scheint, tatsächlich positiv ab.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Was ist denn dann mit Dolutegravir? Wie schätzen Sie den Stellenwert des neuen Medikaments versus Dolutegravir ein?

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Das Problem ist ja Folgendes: Wir wählen die Therapie individualisiert aus. Im Einzelfall spielen natürlich Toxizitätsüberlegungen eine Rolle. In dem Bereich der prozentualen Häufigkeit gerade von neuropsychiatrischen Toxizitäten, wie das hier diskutiert wird, der im niedrigen einstelligen Bereich liegt, ist das sicherlich keiner der herausragenden Aspekte. Demgegenüber spielen natürlich bei Integrase-Inhibitoren Vorteile wie eine raschere Verringerung der Viruslast, die Tatsache, dass sie gegenüber einer anderen Standardtherapie verglichen wurden und grundsätzlich überlegen waren, und natürlich auch der Aspekt der Anwendbarkeit bei übertragenen Resistenzen eine Rolle, also die Nichtnotwendigkeit der Rücksichtnahme auf eventuell übertragene Resistenzen. Sie betreffen etwa zu 8 Prozent NNRTIs und würden in diesem Fall natürlich den Einsatz von Doravirin nicht erlauben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser, bitte. – Entschuldigung.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Wenn ich noch kurz ergänzen darf. Generell ist es meines Erachtens relativ schwierig, Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen in irgendeiner Form zu vergleichen. Tatsache ist, dass wir glücklich sind, aus vielen verschiedenen Substanzklassen eben auch Substanzen zur Verfügung zu haben, die alle wirklich unterschiedliche Charakteristika haben. Zurzeit – das kann ich als Beispiel vielleicht noch einmal ansprechen – wird tatsächlich auch diskutiert, dass es unter Integrasehemmern, zu denen Dolutegravir, aber auch andere gehören, durchaus vielleicht doch Nebenwirkungen gibt, die später auftreten können, so etwas wie Gewichtszunahme beispielsweise. Das wird zumindest diskutiert; die Datenlage ist da nicht ganz eindeutig. Aber es ist eben eine individualisierte Therapie für die HIV-Patienten, und so werden Sie für jeden Patienten glücklicherweise meistens doch eine Substanz aus verschiedensten Substanzklassen finden, die genau die passende für den Patienten oder die Patientin ist, und dazu gehört Doravirin aus unserer Sicht, aus meiner Sicht, aus Sicht der dagnä sicherlich auch.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Herr Christensen, vielleicht dies aufgreifend: Hier steht ja nicht zur Diskussion, ob Doravirin zugelassen werden soll und überhaupt in die Versorgung kommen soll, sondern ob es einen generellen Zusatznutzen gegenüber Dolutegravir gibt. Das ist der Vergleich, den der Hersteller angestrebt hat. Eine Feststellung, es gebe einen generellen Zusatznutzen gegenüber Dolutegravir, ist ja gleichbedeutend mit der Aussage, Dolutegravir sei gegenüber Doravirin regelhaft unterlegen. Auch dessen muss man sich ja bewusst sein.

Der Hersteller selber leitet das aus seiner Sicht auf Basis von Unterschieden im Nebenwirkungsprofil ab. Wir haben eben über die Daten, über deren Unvollständigkeit und deren Interpretation gesprochen. Meine Frage wäre: Sind Ihnen neben den Daten, die hier vom Hersteller in dem Dossier eingereicht worden sind, weitere Daten für den direkten Vergleich von Doravirin und Dolutegravir bekannt, und sei es über einen anderen indirekten Vergleich?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Stellbrink.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Solche Daten sind mir nicht bekannt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Das war eine kurze Antwort. Das ist klinisch natürlich auch schwer zu beurteilen. Wir setzen sicherlich beide Substanzen ein. Das Doravirin ist zugelassen, es wird in der Praxis eingesetzt, und ich sage es einmal so: Das, was vielleicht statistisch signifikant ist, ist nicht immer auch von klinischer Relevanz. Wir haben hier schon bei verschiedenen anderen Verfahren über verschiedenste Nebenwirkungen diskutiert, gerade auch immer bei Therapiewechsel, Kopfschmerzen und Ähnliches, die dann nicht unbedingt auch klinische Relevanz haben. Insofern ist die Frage wirklich schwierig zu beantworten. Dolutegravir wird eingesetzt, es ist gut verträglich; bei Doravirin haben wir keine großen Signale. Aber daraus irgendetwas Gehaltvolles – vielleicht auch noch mit statistischer Signifikanz – abzuleiten ist tatsächlich unmöglich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Noch eine Frage zum Komparator Efavirenz, weil sich da doch die Leitlinien geändert haben: Wieso haben Sie ihn gewählt oder von wann stammten die Studien?

Herr Dr. Funke (MSD): Zum einen war zum Zeitpunkt des Studienprogramms, als es begonnen hat, also 2012, Efavirenz noch zVT und Dolutegravir noch gar nicht verfügbar. Insofern konnten wir diesen Wirkstoff als Komparator gar nicht wählen. Zum anderen hat Rilpivirin eben als zVT die Einschränkung bei therapienaiven Patienten, dass eine Viruslast über 100.000 Kopien den Einschluss von Patienten nicht erlaubt. Insofern sind Darunavir und Efavirenz damals dem aktuellen Zeitpunkt entsprechend ausgewählt worden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Nur, damit das nicht falsch stehen bleibt: Das gilt für einige Studien. Aber Sie haben hier auch Studien, die Sie erst Mitte 2015 begonnen haben, die Sie natürlich auch anders hätten durchführen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet?

Herr Dr. Funke (MSD): Man muss dazu sagen, dass Dolutegravir als Einzelsubstanz Anfang 2014 zugelassen worden ist, die Fixdosiskombination in der zweiten Jahreshälfte 2014. Das ist für eine Planung einer Phase-III-Studie eine zu kurze Vorlaufzeit. Des Weiteren muss ich dazu nochmals sagen, dass Dolutegravir zu diesem Zeitpunkt weder zVT war noch sich in den Leitlinien befand.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, würde ich Ihnen, Herr Weißflog, Gelegenheit geben, die Diskussion noch einmal zusammenzufassen. Bitte schön.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank für die prägnante Diskussion heute. Ich versuche es noch einmal zusammenzufassen. Meines Erachtens ist mehrfach deutlich geworden – das haben auch die Kliniker gesagt, ebenso wie ich in meinem heutigen Eingangsstatement –, dass wir trotz großer Fortschritte in der HIV-Therapie eben nach wie vor einen Bedarf an neuen Therapieoptionen mit besserem Sicherheitsprofil, besserer Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und einfacherem Einnahmeschema haben.

Wir haben gezeigt, dass Doravirin sowohl gegenüber Efavirenz, das jetzt als Vergleichstherapie in der Gruppe der NNRTIs angesprochen wurde, als auch im adjustierten indirekten Vergleich mit der vom G-BA bestimmten zVT klinisch bedeutsame und patientenrelevante Vorteile hat. Was wir heute besprochen haben, was aber, glaube ich, von klinischer Seite ein bisschen zu kurz kam, war die Verringerung von Nebenwirkungen, woraus wir unseren Zusatznutzen bei vergleichbarer, also nicht unterlegener Wirksamkeit ableiten. Wir sehen keinen Unterschied in der Mortalität und der Morbidität sowie ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

Ich möchte nochmals unterstreichen und erneut festhalten, dass wir für die Einzelsubstanz, also Doravirin mono, das Pifeltro, statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sehen. Für beide, die Monosubstanz wie die Fixdosiskombination, gilt, dass wir statistisch signifikante und unseres Erachtens auch klinisch relevante Vorteile bei den psychiatrischen Erkrankungen sehen, und dies bei vergleichbarer Sicherheit in allen weiteren betrachteten Endpunkten.

In der Gesamtschau leiten wir daher für die Monosubstanz einen Hinweis für einen Zusatznutzen ab, den man natürlich als nicht quantifizierbar einstufen kann, und für die Fixdosiskombination einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. – Ganz herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie ganz herzlichen Dank, Herr Weißflog. – Wir kommen zum Schluss. Seien Sie sicher, dass all das, was wir hier heute erörtert haben, in die weitere Diskussion einfließt. Ich schließe damit die Anhörung für heute und wünsche Ihnen eine gute Heimfahrt. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 14:15 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-248 Doravirin (Monopräparat)

2017-B-249 Doravirin (Fixdosiskombination)

Stand: November 2017

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

Doravirin/ Doravirin-Fixdosiskombination Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung) zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Dolutegravir (<i>Beschluss vom 21.09.2017</i>) Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (<i>Beschluss vom 05.01.2017</i>) Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (<i>Beschluss vom 03.11.2016</i>) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (<i>Beschluss vom 16.06.2016</i>) Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) (<i>Beschluss vom 16.06.2016</i>) Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (<i>Beschluss vom 19.03.2015</i>) Cobicistat (<i>Beschluss vom 18.09.2014</i>) Dolutegravir (<i>Beschluss vom 07.08.2014</i>) Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) (<i>Beschluss vom 19.06.2014</i>) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (<i>Beschluss vom 05.12.2013</i>) Rilpivirin (<i>Beschluss vom 05.07.2012</i>) Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (<i>Beschluss vom 05.07.2012</i>)</p>
<p>Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung) Doravirin wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion angewendet, bei denen HIV-1 keine Resistenzen gegen Doravirin aufweist.
Doravirin als Fixdosiskombination mit Tenofovir-disoproxil und Lamivudin	Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung) Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-disoproxil wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion angewendet, bei denen HIV-1 keine Resistenzen gegen Doravirin, Lamivudin oder Tenofovir-disoproxil aufweist.
Proteasehemmer (PI)	
Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Saquinavir ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Saquinavir ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Indinavir ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®</p>	<p>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.</p> <p>Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Saquinavir in Kombination mit niedrig dosiertem Rtonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir.</p> <p>Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt.</p> <p>Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Saquinavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Saquinavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1)</p>
<p>Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®</p>	<p>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.</p> <p>Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor.</p> <p>Die Entscheidung für Atazanavir sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.</p>
<p>Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®</p>	<p>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.</p> <p>Tipranavir sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.</p> <p>Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Tipranavir bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.</p> <p>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.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®</p>	<p>Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). 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 (siehe Abschnitt 4.2). Darunavir 800 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antiretroviral nicht vorbehandelt (ARTnaïv) sind (siehe Abschnitt 4.2). • ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir- Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-RNAKopien/ 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 (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).
<p>Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)</p>	
<p>Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir®</p>	<p>Zidovudin zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind.</p> <p>Die Chemoprophylaxe mit Zidovudin ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen.</p>
<p>Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®</p>	<p>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.</p>
<p>Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®</p>	<p>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.</p>
<p>Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch</p>	<p>Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abacavir (ABC) J05AF06 generisch</p>	<p>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.</p>
<p>Tenofoviridisoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtricitabin wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet.</p> <p>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.</p> <p>Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.</p>

Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs). Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren.</p>
<p>Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch</p>	<p>Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm³ oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI -basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p>
<p>Etravirin (ETV) 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 antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>

Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

<p>Lamivudin/Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch</p>	<p>ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2).</p>
---	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Generisch®</p>	<p>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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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 (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p>
<p>Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 Truvada®</p>	<p>Behandlung einer HIV-1-Infektion: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Aacavir/ 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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 (siehe Abschnitt 4.4). 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 (siehe Abschnitt 5.1). 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 (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) J05AR06 Atripla®</p>	<p>Das Fertigarzneimittel ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Beleg des Nutzens von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Zur Anwendung von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat 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 und Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.</p>
<p>Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/RPV/TDF) J05AR08 Eviplera®</p>	<p>Emtricitabin/Ralpivirin/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 Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden.</p>
<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/ FTC/ TDF) J05AR09 Stribild®</p>	<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ 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 Stribild 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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Dolutgravir/ 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 hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p>
<p>Darunvir/ Cobicistat (DRV/COBI) J05AR14 Rezolsta®¹</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/ Cobicistat (ATV/COBI) J05AR15 Evotaz®¹</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>Emtricitbin/ Tenofovir- alafenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy®¹</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 Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p>

¹ Derzeit nicht in Deutschland verfügbar.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (EVG/COBI/FTC /TAF) J05AR18 Genvoya^{®1}</p>	<p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 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>
<p>Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey[®]</p>	<p>Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid 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-RNAKopien/ ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnucleosidischen Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p>
<p>Darunavir/ Cobi- cistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (DRV/COBI/FTC/ TAF) ATC noch nicht zugewiesen Symtuza[®]</p>	<p>Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)</p>

Andere antivirale Mittel

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<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>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>
<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>Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®</p>	<p>Dolutegravir 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.</p>
<p>Andere therapeutische Mittel</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

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang:

2017-B-248 (Doravirin)

2017-B-249 (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir Disoproxil)

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 10.11.2017

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

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	2
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	5
Cochrane Reviews.....	12
Systematische Reviews.....	20
Leitlinien.....	53
Ergänzende Dokumente.....	66
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	74
Literatur:.....	76
Anhang.....	82

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „HIV“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.10.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, CRD-HTA, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1513 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 53 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikationen:

zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion, bei denen HIV-1 keine Resistenzen gegen Doravirin aufweist.

zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion, bei denen HIV-1 keine Resistenzen gegen Doravirin, Lamivudin oder Tenofovir Disoproxil (als Fumarat) aufweist.

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)
BIC	Bictegravir
cART	combination antiretroviral therapy
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
cobi	cobicistat
CrCl	creatinine clearance
CRD-HTA	Centre for Reviews and Dissemination – Health Technology Assessments
d4T	Stavudin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessments
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
TAF	Tenofovirafenamid
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 [20]. 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 plus Addendum [32,33] .</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 [16]. 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 [30] & IQWiG, 2016 [29].</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 [21]. 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</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-</p>

<p>(neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2016 [35].</p>	<p>Kopien/ml</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2017 [18].</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/Tenofoviralafenamid</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2016 [31].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2016):</p> <p>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</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid- /Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>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</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene</p> <p>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</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren</p> <p>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</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2015 [15].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie</p>	<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden.</p>

<p>(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [27].</p>	<p>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 <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus 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 [19].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -</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</p>

<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet), 19. Juni 2014</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [37].</p>	<p>(NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2014 [14].</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 [26]</p>	<p><u>Eckpunkte der Entscheidung:</u></p> <p>⇒ Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dolutegravir ist der 15. Februar 2014.</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay®) gemäß Fachinformation:</u></p> <p>⇒ Dolutegravir (Tivicay®) ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u></p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 J.</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt</p> <p>⇒ (1) zVT = Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>⇒ (1) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p>⇒ (2) zVT = Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines</p>

	<p>virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>(2) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [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 – Cobicistat, 18. September 2014</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Cobicistat (Tybost®) wird als pharmakologischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die pharmakokinetische Verstärkung (Booster) für Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen ist: <u>Ritonavir</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2013 [17].</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/ Tenofoviridisoproxil, 05. Dezember 2013</p> <p>Vgl. IQWiG, 2013 [28].</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil (Stribild®) zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u></p> <p>a) Therapienaive Patienten</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Therapieerfahrene Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind</p> <p>⇒ zVT = Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.</p> <p><i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2012 [12].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der</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 \leq</p>

<p>Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil, 5. Juli 2012.</p> <p>Vgl. IQWiG 2012 [36] und [25].</p>	<p>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin:</u></p> <p>Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2012 [22].</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 – Rilpivirin, 05. Juli 2012</p> <p>Vgl. IQWiG 2012 [34].</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:</u></p> <p>Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>

Cochrane Reviews

<p>Mbuagbaw L et al., 2016 [44].</p> <p>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.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Endpunkte:</p> <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 <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Twelve RCTs, which included 3278 participants</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><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 downgraded for this. We downgraded when adverse</p>

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

	<p>participants; <i>moderate quality evidence</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>subgroup analyses</u> revealed that NVP increases mortality when given once daily (RR 0.34, 95% CI 0.13 to 0.90; 3 trials, 678 participants; <i>high quality evidence</i>). <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 [43]. 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>

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

3. Ergebnisdarstellung

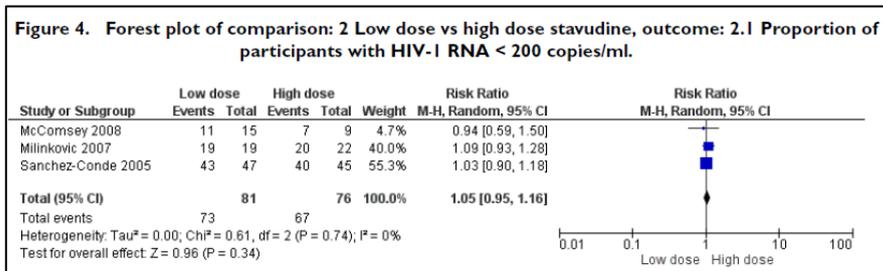
- studies were at a high risk of selection, performance/detection and selective outcome reporting biases

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.

	<p>Furthermore, enrolled participants were treatment experienced with sustained virologic suppression and so existing data cannot be generalized to settings where stavudine is currently used in ART naive patients with high viral loads. Stavudine dose reduction trials in ART naive patients, in developing countries where stavudine is still being used are warranted as the phasing out of stavudine that is recommended by WHO may not be immediately universally feasible.</p>
<p>Cruciani M et al., 2013 [7]. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ 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</p> <p>Population: Chronically HIV-infected adult patients treated with a PI-containing regimen (PI or boosted PI), with undetectable viral load (HIV-1 RNA below the cut-off value as defined in individual studies).</p> <p>Intervention/Komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continue the PI regimen or switch to a simplification maintenance regimen, including 2. Switch to a NNRTI (EFV or NVP) containing regimen, or 3. Switch to a triple-NRTI regimen (ABC-AZT-3TC (Trizivir®)) <p>1 and 2 are controls, 3 is the experimental intervention. If a trial had all three options, we compared the experimental group to each of the 2 control groups (1 vs 3, and 2 vs 3); in this case, to avoid double-counts in the experimental group, we split the 'shared' group (3 NRTI) into two groups with smaller sample size, and include two independent comparisons.</p> <p>Endpunkte</p> <p>⇒ <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</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=1675)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ low risk of bias trials in most of the domains considered</p> <p>⇒ All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed</p>

	<p>after a successful treatment with PI containing ART.</p> <p>⇒ <u>Overall failure</u> (8 studies, n=1.606); Triple nucleoside combination (N=693 participants) vs PI continuation (n=466) vs. NNRTI simplification (n=477):</p> <p>no significant difference between triple nucleoside combination and controls (RR 0.88, 95%CI 0.74 to 1.04), either PI-based (RR 0.80, 95%CI 0.62 to 1.03) or NNRTI based (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24). There was some degree of heterogeneity, and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ <u>Virologic Failure</u> (8 studies, n=1,587); Triple nucleoside combination (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, zidovudine, zalcitabine, zalcitabine, zalcitabine, zalcitabine) no longer recommended by International Guidelines.</p>

<p>Shey MS et al., 2013 [49].</p> <p>Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple nucleoside combination.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-infected, antiretroviral-naive patients (> 13 year)</p> <p>Intervention/Komparator: Treatment of HIV infection with co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine as initial therapy vs. treatment based on PIs or NNRTIs</p> <p>Endpunkte:</p> <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>
	<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,</p>

	<p>95% CI 0.78 to 1.92, $I^2=62%$, 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, $I^2=72%$, moderate quality of evidence).</p>
	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • We found that co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine remains a viable option for initiating anti-retroviral therapy, especially in HIV-infected patients with pre-existing hyperlipidaemia and those who do not tolerate ritonavir. The varied geographical locations of the included trials augment the external validity of our findings. • 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>Ewald H et al., 2017 [9].</p> <p>Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Therefore, our primary objective was to provide a consistent overview of the available randomized trial evidence on benefits and harms of switching to TDF-based treatments.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene HIV-Patienten mit ART, die bisher kein Tenofovir (TDF) erhalten haben</p> <p>Intervention/Komparator: switching to a TDF-containing regimen with maintaining or switching to another regimen</p> <p>Endpunkte: mortality, AIDS-defining events, virological failure, fractures, cardiovascular events, renal failure, rash, quality of life, CD4-cell count, HDL-, LDL-, total cholesterol, triglycerides, estimated glomerular filtration rate (eGFR), proteinuria, bone mineral density (BMD), and body fat change.</p> <p>Suchzeitraum: bis 1/2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 RCTs, n=2.210</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>In 3 RCTs treatment switch aufgrund von Therapieversagen, bei 14 aufgrund von Lipidstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (TDF-based regimens vs. other regimens) <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 0,69 (95%-CI 0,20;2,37), $I^2=0\%$, 9 RCTs, n=1.598 • Frakturen <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 0,65 (95%-CI 0,08;5,18), $I^2=0\%$, 3 RCTs, n=427 • CD4 Count <ul style="list-style-type: none"> ○ MD $-13,76 \text{ cells/mm}^3$ (95%-CI $-37,63;10,12$), $I^2=44,8\%$, 7 RCTs, n=826 • Virologisches Versagen (RR for achieving HIV-1-RNA levels < 50 copies/mL) <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 1,02 (95%-CI 0,98;1,07), $I^2=12,6\%$, 8 RCTs, n=1.300 • Lipidwerte <ul style="list-style-type: none"> ○ All effect estimates indicated decreases of lipid levels (statistically significant for total cholesterol and triglycerides) in TDF-based regimens compared to other regimens
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>This switching was not associated with mortality, fractures, CD4-cell count, body fat, virological failure, LDL- and HDL-cholesterol. Switching to TDF-based regimens, however, decreased total cholesterol, triglycerides, and</p>

	BMD. Effects on eGFR were inconsistent																																																																																																				
<p>Kanters S et al., 2016 [39].</p> <p>Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study was to use a network meta-analysis to assess the comparative efficacy and safety of ART regimens available at present for the treatment of HIV in ART-naïve patients.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene und Jugendliche mit bisher unbehandelter HIV-Infektion</p> <p>Intervention / Komparator: 2 NRTIs mit Regime-definierendem 3. Wirkstoff (ART regimens with a single antiviral drug and those with two drugs that included one or more NRTIs were not deemed eligible. Similarly, with the exception of boosted regimens, ART regimens with four or more drugs were not eligible)</p> <p>Endpunkte: The primary outcomes were viral suppression, mortality, AIDS defining illnesses, discontinuations, discontinuations due to adverse events, and serious adverse events</p> <p>Suchzeitraum: bis 7/2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 71 RCTs, n=34.032</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool (im Appendix Tab. A5), GRADE für Einschätzung der Qualität des Evidenzkörpers; Konsistenz durch direkte/indirekte Vgl. geprüft</p>																																																																																																				
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> Viral suppression (nach 48 Wochen) <table border="1" data-bbox="491 1368 1278 1742"> <tr> <td>EFV</td> <td>1·90 (1·40–)</td> <td>1·45 (1·07–1·95)</td> <td>1·10 (0·77–)</td> <td>0·69 (0·48–1·03)</td> <td>0·93 (0·74–1·18)</td> <td>0·99 (0·71–)</td> <td>0·49 (0·30–0·82)</td> <td>1·19 (0·73–)</td> <td>1·34 (0·92–1·94)</td> </tr> <tr> <td>1·87 (1·34–)</td> <td>DTG</td> <td>0·76 (0·56–1·03)</td> <td>0·58 (0·37–)</td> <td>0·36 (0·24–0·56)</td> <td>0·49 (0·35–0·69)</td> <td>0·52 (0·37–0·74)</td> <td>0·26 (0·14–0·47)</td> <td>0·63 (0·35–1·11)</td> <td>0·71 (0·44–1·14)</td> </tr> <tr> <td>1·40 (1·02–2·59)</td> <td>0·75 (0·53–)</td> <td>RAL</td> <td>0·76 (0·49–1·18)</td> <td>0·48 (0·32–0·73)</td> <td>0·64 (0·47–0·88)</td> <td>0·68 (0·48–0·97)</td> <td>0·34 (0·19–0·61)</td> <td>0·82 (0·46–1·44)</td> <td>0·93 (0·57–1·49)</td> </tr> <tr> <td>1·28 (0·87–1·89)</td> <td>0·68 (0·41–)</td> <td>0·91 (0·56–1·50)</td> <td>EVG/c</td> <td>0·63 (0·39–1·03)</td> <td>0·84 (0·59–1·22)</td> <td>0·90 (0·57–1·44)</td> <td>0·45 (0·24–0·83)</td> <td>1·09 (0·58–1·98)</td> <td>1·22 (0·72–)</td> </tr> <tr> <td>0·76 (0·59–0·98)</td> <td>0·40 (0·27–0·60)</td> <td>0·54 (0·37–)</td> <td>0·59 (0·38–0·92)</td> <td>LPV/r</td> <td>1·34 (0·96–1·85)</td> <td>1·43 (1·00–2·00)</td> <td>0·72 (0·39–)</td> <td>1·73 (0·91–3·11)</td> <td>1·94 (1·12–3·21)</td> </tr> <tr> <td>0·90 (0·74–1·10)</td> <td>0·48 (0·33–0·69)</td> <td>0·64 (0·46–0·89)</td> <td>0·70 (0·48–1·04)</td> <td>1·18 (0·92–1·54)</td> <td>ATV/r</td> <td>1·07 (0·78–1·48)</td> <td>0·54 (0·31–)</td> <td>1·28 (0·73–)</td> <td>1·45 (0·92–2·22)</td> </tr> <tr> <td>0·91 (0·66–1·28)</td> <td>0·49 (0·33–0·72)</td> <td>0·65 (0·45–0·94)</td> <td>0·71 (0·44–1·16)</td> <td>1·21 (0·87–1·69)</td> <td>1·02 (0·74–1·40)</td> <td>DRV/r</td> <td>0·50 (0·27–0·90)</td> <td>1·20 (0·65–)</td> <td>1·36 (0·80–2·21)</td> </tr> <tr> <td>0·87 (0·67–2·02)</td> <td>0·46 (0·32–0·68)</td> <td>0·62 (0·43–0·89)</td> <td>0·68 (0·44–1·04)</td> <td>1·15 (0·85–1·54)</td> <td>0·97 (0·76–)</td> <td>0·95 (0·65–)</td> <td>NVP</td> <td>2·42 (1·18–4·88)</td> <td>2·72 (1·46–5·11)</td> </tr> <tr> <td>1·16 (0·90–1·55)</td> <td>0·62 (0·33–1·17)</td> <td>0·82 (0·44–1·55)</td> <td>0·90 (0·46–1·77)</td> <td>1·52 (0·83–2·59)</td> <td>1·29 (0·72–2·31)</td> <td>1·26 (0·67–2·39)</td> <td>1·33 (0·74–2·40)</td> <td>low EFV</td> <td>1·13 (0·61–)</td> </tr> <tr> <td>1·18 (0·90–1·55)</td> <td>0·63 (0·41–0·98)</td> <td>0·85 (0·55–1·28)</td> <td>0·92 (0·57–1·48)</td> <td>1·57 (1·07–2·25)</td> <td>1·32 (0·93–1·83)</td> <td>1·29 (0·83–1·98)</td> <td>1·36 (0·96–1·92)</td> <td>1·02 (0·56–1·87)</td> <td>RPV</td> </tr> </table> <p>■ Treatment □ 48 week network results □ 96 week network results</p> <p>Figure 3: Random-effects network meta-analyses of the relative efficacy of antiretrovirals for viral suppression</p> <p>Data are OR (95% CI) of the row treatment relative to the column treatment (eg, the effect of dolutegravir relative to efavirenz is 1·87 with respect to viral suppression at 48 weeks). Bold values indicate comparisons that are</p>	EFV	1·90 (1·40–)	1·45 (1·07–1·95)	1·10 (0·77–)	0·69 (0·48–1·03)	0·93 (0·74–1·18)	0·99 (0·71–)	0·49 (0·30–0·82)	1·19 (0·73–)	1·34 (0·92–1·94)	1·87 (1·34–)	DTG	0·76 (0·56–1·03)	0·58 (0·37–)	0·36 (0·24–0·56)	0·49 (0·35–0·69)	0·52 (0·37–0·74)	0·26 (0·14–0·47)	0·63 (0·35–1·11)	0·71 (0·44–1·14)	1·40 (1·02–2·59)	0·75 (0·53–)	RAL	0·76 (0·49–1·18)	0·48 (0·32–0·73)	0·64 (0·47–0·88)	0·68 (0·48–0·97)	0·34 (0·19–0·61)	0·82 (0·46–1·44)	0·93 (0·57–1·49)	1·28 (0·87–1·89)	0·68 (0·41–)	0·91 (0·56–1·50)	EVG/c	0·63 (0·39–1·03)	0·84 (0·59–1·22)	0·90 (0·57–1·44)	0·45 (0·24–0·83)	1·09 (0·58–1·98)	1·22 (0·72–)	0·76 (0·59–0·98)	0·40 (0·27–0·60)	0·54 (0·37–)	0·59 (0·38–0·92)	LPV/r	1·34 (0·96–1·85)	1·43 (1·00–2·00)	0·72 (0·39–)	1·73 (0·91–3·11)	1·94 (1·12–3·21)	0·90 (0·74–1·10)	0·48 (0·33–0·69)	0·64 (0·46–0·89)	0·70 (0·48–1·04)	1·18 (0·92–1·54)	ATV/r	1·07 (0·78–1·48)	0·54 (0·31–)	1·28 (0·73–)	1·45 (0·92–2·22)	0·91 (0·66–1·28)	0·49 (0·33–0·72)	0·65 (0·45–0·94)	0·71 (0·44–1·16)	1·21 (0·87–1·69)	1·02 (0·74–1·40)	DRV/r	0·50 (0·27–0·90)	1·20 (0·65–)	1·36 (0·80–2·21)	0·87 (0·67–2·02)	0·46 (0·32–0·68)	0·62 (0·43–0·89)	0·68 (0·44–1·04)	1·15 (0·85–1·54)	0·97 (0·76–)	0·95 (0·65–)	NVP	2·42 (1·18–4·88)	2·72 (1·46–5·11)	1·16 (0·90–1·55)	0·62 (0·33–1·17)	0·82 (0·44–1·55)	0·90 (0·46–1·77)	1·52 (0·83–2·59)	1·29 (0·72–2·31)	1·26 (0·67–2·39)	1·33 (0·74–2·40)	low EFV	1·13 (0·61–)	1·18 (0·90–1·55)	0·63 (0·41–0·98)	0·85 (0·55–1·28)	0·92 (0·57–1·48)	1·57 (1·07–2·25)	1·32 (0·93–1·83)	1·29 (0·83–1·98)	1·36 (0·96–1·92)	1·02 (0·56–1·87)	RPV
EFV	1·90 (1·40–)	1·45 (1·07–1·95)	1·10 (0·77–)	0·69 (0·48–1·03)	0·93 (0·74–1·18)	0·99 (0·71–)	0·49 (0·30–0·82)	1·19 (0·73–)	1·34 (0·92–1·94)																																																																																												
1·87 (1·34–)	DTG	0·76 (0·56–1·03)	0·58 (0·37–)	0·36 (0·24–0·56)	0·49 (0·35–0·69)	0·52 (0·37–0·74)	0·26 (0·14–0·47)	0·63 (0·35–1·11)	0·71 (0·44–1·14)																																																																																												
1·40 (1·02–2·59)	0·75 (0·53–)	RAL	0·76 (0·49–1·18)	0·48 (0·32–0·73)	0·64 (0·47–0·88)	0·68 (0·48–0·97)	0·34 (0·19–0·61)	0·82 (0·46–1·44)	0·93 (0·57–1·49)																																																																																												
1·28 (0·87–1·89)	0·68 (0·41–)	0·91 (0·56–1·50)	EVG/c	0·63 (0·39–1·03)	0·84 (0·59–1·22)	0·90 (0·57–1·44)	0·45 (0·24–0·83)	1·09 (0·58–1·98)	1·22 (0·72–)																																																																																												
0·76 (0·59–0·98)	0·40 (0·27–0·60)	0·54 (0·37–)	0·59 (0·38–0·92)	LPV/r	1·34 (0·96–1·85)	1·43 (1·00–2·00)	0·72 (0·39–)	1·73 (0·91–3·11)	1·94 (1·12–3·21)																																																																																												
0·90 (0·74–1·10)	0·48 (0·33–0·69)	0·64 (0·46–0·89)	0·70 (0·48–1·04)	1·18 (0·92–1·54)	ATV/r	1·07 (0·78–1·48)	0·54 (0·31–)	1·28 (0·73–)	1·45 (0·92–2·22)																																																																																												
0·91 (0·66–1·28)	0·49 (0·33–0·72)	0·65 (0·45–0·94)	0·71 (0·44–1·16)	1·21 (0·87–1·69)	1·02 (0·74–1·40)	DRV/r	0·50 (0·27–0·90)	1·20 (0·65–)	1·36 (0·80–2·21)																																																																																												
0·87 (0·67–2·02)	0·46 (0·32–0·68)	0·62 (0·43–0·89)	0·68 (0·44–1·04)	1·15 (0·85–1·54)	0·97 (0·76–)	0·95 (0·65–)	NVP	2·42 (1·18–4·88)	2·72 (1·46–5·11)																																																																																												
1·16 (0·90–1·55)	0·62 (0·33–1·17)	0·82 (0·44–1·55)	0·90 (0·46–1·77)	1·52 (0·83–2·59)	1·29 (0·72–2·31)	1·26 (0·67–2·39)	1·33 (0·74–2·40)	low EFV	1·13 (0·61–)																																																																																												
1·18 (0·90–1·55)	0·63 (0·41–0·98)	0·85 (0·55–1·28)	0·92 (0·57–1·48)	1·57 (1·07–2·25)	1·32 (0·93–1·83)	1·29 (0·83–1·98)	1·36 (0·96–1·92)	1·02 (0·56–1·87)	RPV																																																																																												

	<p>statistically significant. ORs above 1 indicate higher efficacy in viral suppression. OR=odds ratio. EFV=efavirenz. DTG=dolutegravir. RAL=raltegravir. EVG/c=cobicistat-boosted elvitegravir. LPV/r=ritonavir-boosted lopinavir. ATV/r=ritonavir-boosted atazanavir. DRV/r=ritonavir-boosted darunavir. NVP=nevirapine. RPV=rilpivirine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ Among the comparisons of interest, only 28 deaths were reported, making a network meta-analysis unreliable • AIDS defining illnesses, discontinuations: keine aussagekräftigen Daten • discontinuations due to adverse events <ul style="list-style-type: none"> ○ Low-dose efavirenz, ritonavir-boosted darunavir, and INSTIs tended to be protective of discontinuations due to adverse events relative to standard-dose efavirenz. The most protective effect relative to efavirenz was that of dolutegravir, followed by low-dose efavirenz • Serious adverse events <ul style="list-style-type: none"> ○ Most treatments were not statistically different from one another, with the exception of nevirapine, which was worse than all other treatments but one.
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The evidence suggests that dolutegravir is superior to standard-dose efavirenz, both as third drug, with respect to viral suppression and rates of discontinuation, whereas low-dose efavirenz is superior to standard-dose efavirenz with respect to rates of discontinuation and gains in CD4 cell counts.</p> <p>(...) INSTIs compared with efavirenz, and to this end our results suggest a clear hierarchy within the INSTI class, with dolutegravir being the most efficacious, followed by raltegravir, and then elvitegravir</p> <p>In conclusion, our systematic literature review found that among ART-naive patients, the use of an INSTI plus two NRTIs, particularly dolutegravir and raltegravir, has superior efficacy and tolerance to regimens of efavirenz plus two NRTIs, and that low-dose efavirenz is non-inferior to standard-dose efavirenz.</p>
<p>Rutherford GW, Horvath H, 2016 [48]. Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this paper we systematically review the efficacy and safety of DTG in combination with two NRTIs compared to the current WHO standard regimen of EFV with two NRTIs. The two NRTI backbones that we examine include ABC/3TC/DTG and TDF/3TC or FTC plus DTG.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit HIV-1 ohne vorherige ART</p>

<p>Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review</p>	<p>Intervention: DTG plus zwei NRTIs Komparator: EFV plus zwei NRTIs Endpunkte: clinical progression, death, viral suppression to non-detectable levels, discontinuation of therapy, immunologic recovery, acquired resistance and Grade III and IV severe adverse reactions Suchzeitraum: bis 3/2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs, n=934 Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool; GRADE zur Einschätzung der Qualität der endpunktbezogenen Evidenz</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Progression: kein Gruppenunterschied • Mortalität: kein Gruppenunterschied • Viral suppression to <50 copies/mL <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach 48 Wo. RR 1,10 (95%-CI 1,04;1,16), I²=0% ○ Nach 96 Wo. RR 1,12 (95%-CI 1,04;1,21), I²=0% • Therapieabbruch <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach 96 Wo. RR 0,27 (95%-CI 0,15;0,50), 1 RCT, n=833 ○ Nach 144 Wo. RR 0,28 (95%-CI 0,16;0,48), 1 RCT, n=833 • Serious Adverse Events: keine Gruppenunterschiede • Antiretrovirale Resistenz <ul style="list-style-type: none"> ○ INI: keine Resistenzen nach 96 Wo. ○ NRTI/NNRTI: RR 0,09 (0,01;0,71), 0 Resistenzen DTG vs. 10 Resistenzen EFV, 2 RCTs, n=934 <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>DTG appears to be superior to EFV in terms of durable viral suppression, absence of resistance and immunologic recovery.</p>
<p>Shubber Z et al., 2013 [50]. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>we conducted a systematic review and meta-analysis of adverse events associated with NVP compared to EFV-based first-line antiretroviral therapy among treatment-naive HIV-positive adults and children</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene und Kinder mit HIV, die bisher nicht antiviral behandelt wurden</p> <p>Intervention: NVP or EFV-based first-line antiretroviral therapy</p> <p>Komparator: nicht spezifiziert</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Primär: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen durch NVP oder EFV (Definition: any adverse event that resulted in a drug substitution or</p>

termination of treatment)

Sekundär: hepatotoxicity, skin rash, hypersensitivity reaction, CNS toxicity, other neurological toxicities, lipid changes, and toxicity-related mortality

Suchzeitraum: bis 10/2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (nur Erwachsene) (Gesamt): 8 RCTs und 22 prospektive Kohortenstudien, n=26.446

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool (dargestellt in Supplement); Qualität der Evidenzlage mit GRADE bewertet

Daten aus RCTs und Kohortenstudien wurden gepoolt; diverse prädefinierte Subgruppenanalysen: study design, the proportion of female patients within the study (<50 versus ≥50%), the proportion of patients with a high CD4 cell count (defined as <250 versus ≥250 cells/ml), the proportion of patients coinfecting with tuberculosis (TB) or hepatitis B or C (<20 versus ≥20%), the use of intensive monitoring within the first 3 months of treatment (defined as monthly monitoring versus less frequent monitoring), geographical region (as defined by WHO region), and level of economic development of the study setting

3. Ergebnisdarstellung (nur Erwachsene)

- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen durch NVP oder EFV
 - Therapieabbrüche mit NVP: Range 1,3-30,5%, Anteil 8,7% (95%-CI 6,7;10,6%)
 - Therapieabbrüche mit EFV: Range 0,18-22,6%, Anteil 5,8% (95%-CI 4,2;7,4%), 18 Studien, n=17.512
 - OR 2,2 (95%-CI 1,9;2,6), I²=70,5%, 18 Studien, n=17.512
- Weitere Ergebnisse:

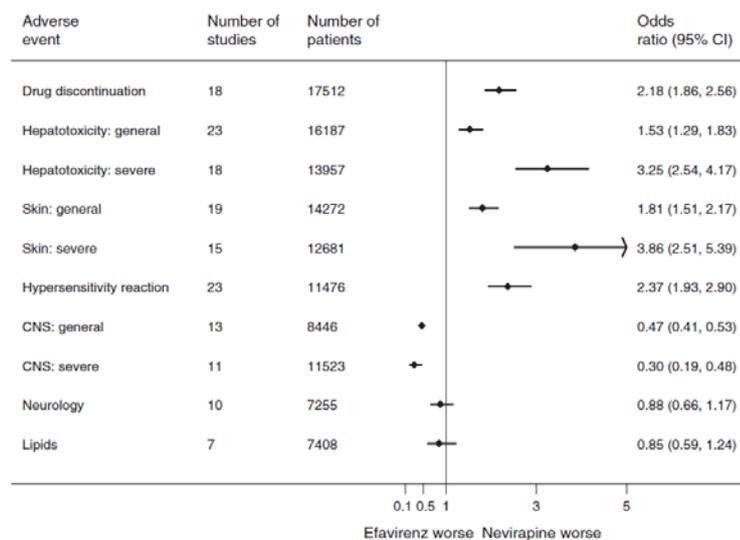


Fig. 3. Pooled odds ratios of adverse events by drug.

- Subgruppenanalysen:
 - Tendenziell häufiger Therapieabbrüche bei NVP bei Pat. mit

	<p>höherem CD4 Count (16,9 vs. 7,2%, p=0,08)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Häufiger Therapieabbrüche bei Studiendauer >1 Jahr (p<0,001) ○ Häufiger Therapieabbrüche in Ländern mit höherem Einkommen (p=0,02)
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>This systematic review supports prior findings of individual studies reporting a greater frequency of both liver and skin toxicities associated with NVP compared to EFV, and a greater frequency of CNS toxicity associated with EFV compared to NVP.</p>
<p>Wang H et al., 2016 [52].</p> <p>The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>...we conducted this meta-analysis by integrating published data to compare the efficacy and safety of TAF versus TDF in antiretroviral regimens for patients with HIV-1 and ultimately provide evidence for clinical application of TAF</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: eligible patients were HIV-1-infected adults (aged ≥18 years)</p> <p>Intervention / Komparator: treatment with tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens</p> <p>Endpunkte: Efficacy: HIV-1 RNA level (<50c/mL), virologic failure with resistance. Safety: at 48 weeks: adverse events, grade 3 or 4 laboratory abnormalities, renal outcomes and bone outcomes</p> <p>Suchzeitraum: bis 3/2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, n=5.888</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>4 RCTs mit therapienaiven, 2 mit vortherapierten Patienten; alle RCTs mit low-risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viral suppression to <50 copies/mL RNA nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ 93,6% in der TAF vs. 91,2% in der TDF-Gruppe, RR 1,02 (95%-CI 1,01;1,04), I²=9%, 5 RCTs, n=4.154 ○ Kein signifikanter Unterschied in den RCTs mit therapienaiven Patienten ○ Vortherapierte Patienten: 96,4% in der TAF vs. 93,1% in der TDF-Gruppe, RR 1,03 (95%-CI 1,01;1,06), I²=33%, 2 RCTs, n=1.997 • virologic failure with resistance nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,8% in der TAF vs. 0,72% in der TDF-Gruppe, RR 1,03

	<p>(95%-CI 0,58;1,83), $I^2=0\%$, 6 RCTs, n=5.888</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adverse events nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ AEs insgesamt: keine Gruppenunterschiede, RR 1,05 (95%-CI 0,94;1,17), $I^2=79\%$, 4 RCTs, n=2.422 ○ Grade 3 or 4 laboratory abnormalities: keine Gruppenunterschiede, RR 1,03 (95%-CI 0,86;1,23), $I^2=0\%$, 3 RCTs, n=2.056 ○ Reduktion der Knochendichte um >3% am Wirbelkörper bzw. an der Hüfte häufiger in TDF-Gruppe, (RR Wirbel 0,56, 95%-CI 0,50;0,64, $I^2=0\%$) bzw. RR Hüfte 0,33, 95%-CI 0,28;0,38, $I^2=0\%$), 3 RCTs, n=1.886 ○ Renale Ereignisse (GFR, Proteinurie): seltener in TAF-Gruppe, (RR 0,15, 95%-CI 0,04;0,49, $I^2=0\%$), 5 RCTs, n=5.735; 2 Pat. in TAF (0,06%) vs. 16 (0,62%) in TDF-Gruppe brachen Therapie wg. renaler Ereignisse ab
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Overall, in this meta-analysis, at week 48, viral suppression rates were similar between TAF and TDF group (90.2% vs 89.5%) for the naïve patients. Interestingly, the rate was higher in patients who switched to TAF regimens compared with patients who continued previous TDF regimens (96.4% vs 93.1%). (...) Compared with TDF, TAF seemed to have advantages of improving renal and bone parameters for naive and experienced patients.</p>
<p>Alzate Angel JC et al., 2017 [2]. Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>There are no comparisons that include these three schedules, so the aim of this research was to compare the efficacy and safety of the combination of ZDV/3TC vs. ABC/3TC vs. TDF/FTC as components of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients more than 18 years old with HIV who are initiating treatment.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit HIV ohne vorherige ART</p> <p>Intervention/Komparator: TDF/FTC co-formulations (300/200 mg orally every 24 h), ABC/3TC (600/300 mg orally every 24 h) and ZDV/3TC (300/150 mg orally every 12h) im direkten Vergleich oder vs. Placebo</p> <p>Endpunkte: klinische Progression zu AIDS ((proportion of patients who in the studies have a defined AIDS disease or progress to stage C and/or stage 3 classification of the Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA) of 1993 or 2008, after initiating antiretroviral therapy), virological response to antiretroviral therapy (proportion of patients achieving a viral load below 50 copies/mL at 48 and 96 weeks after initiating antiretroviral therapy), virological failure (HIV viral load >50 copies/mL 6 months after initiating therapy in people who continue with antiretroviral therapy), AEs inkl. Mortalität und allergische</p>

Reaktionen

Suchzeitraum: 1995-Mai 2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs, n=5.067

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool; Prüfung der Annahme der Transitivität bei NMA

Subgruppenanalysen für Viruslast (</>100.000 Kopien/ml), Substanzklasse eines dritten Arzneimittels (als Quelle von Heterogenität)

3. Ergebnisdarstellung

Direkte Metaanalyse

- Progression zu AIDS
 - ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 1,6 (95%-CI 0,53;4,84), 1 RCT
- Virologische Response nach 48 Wo.
 - ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 0,98 (0,91;1,06), I² =78%, 5 RCTs
 - ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 1,01 (0,91;1,12), 1 RCT
 - ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 0,88 (0,79;0,98), 1 RCT
- Virologische Response nach 96 Wo.
 - ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 0,95 (0,92;0,98) I² =1%, 5 RCTs
 - ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 0,91 (0,8;1,04), 1 RCT
- Virological failure
 - ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 1,04 (0,68;1,61) I² =79%, 5 RCTs
 - ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 1,54 (0,78;3,04), 1 RCT
 - ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 1,18 (0,94;1,49), 1 RCT

Subgruppenanalysen: keine Unterschiede gefunden

- AE:
 - Mortalität nach 96 Wo.: keine Gruppenunterschiede
 - Allergische Reaktionen
 - ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 1,62 (0,32;8,14) I² =85%, 5 RCTs
 - ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 9,33 (2,87;30,4), 1 RCT
 - ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 1,2 (0,53;2,72), 1 RCT
 - Knochenmarksuppression
 - ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 1 (1;1) I² =0%, 5 RCTs
 - ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 0,41 (0,17;0,98), 1 RCT
 - ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 2,36 (1,42;3,92), 1 RCT

Indirekte Vergleiche

- Virologische Response nach 48 Wo. stratifiziert nach Viruslast >100.000 bzw. <100.000 Kopien/ml
 - TDF/FTC vs ZDV/3TC RR 1,25 (0,94;1,67) bzw. 1,19 (0,94;1,50)

Funnelplot-Analyse: keine Hinweise auf Publikationsbias

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The results did not show differences in effectiveness among the interventions. However, due to the heterogeneity of the third drug and the follow-up time between the included studies, this result is not definitive.</p>
<p>Borges AH et al., 2016 [4]. Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>A systematic review to summarize results using metaanalysis could help to elucidate if NNRTI-based cART regimens are associated with different clinical viro-immunologic outcomes among treatment-naive individuals when compared with PI/r-based regimens.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: bisher nicht mit cART behandelte erwachsene Patienten mit HIV</p> <p>Intervention: nucleoside reverse-transcriptase inhibitors</p> <p>Komparator: ritonavir-boosted protease inhibitor</p> <p>Endpunkte:</p> <p>primär: Tod oder klinische Progression zu AIDS (defined as the occurrence of a new or recurrent Centers for Disease control and Prevention stage B or C event or WHO stage 3 or 4 condition)</p> <p>sekundär: Tod jeglicher Ursache, Progression zu AIDS, Therapieabbruch (wg. Toxizität oder fehlender virologischer Response), CD4⁺-Counts, HIV RNA Level</p> <p>Suchzeitraum: bis 2/2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29 RCTs, n=9.047</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>„sekundäre“ Analysen (Subgruppenanalysen) für (a) Studien mit Abacavir oder Tenofovir in Kombination mit Lamivudin oder Emtricitabin als NRTI backbone, (b) Studien die in Ländern mit niedrigem/mittlerem Einkommen durchgeführt wurden, (c) Studien mit Patienten mit hoher Immunsuppression (CD4⁺ Count ≤200 Zellen/mm³)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod oder Progression zu AIDS <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 1,03, 95%-CI 0,87;1,22; I²=0%; 12 RCTs, n=3.825 • Tod jeglicher Ursache <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 1,04 (0,86;1,25), I²=0%; 22 RCTs, n=8.311 • Progression zu AIDS <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 1,00 (0,80;1,25), I²=0%; 13 RCTs, n=4.740 • Therapieabbruch <ul style="list-style-type: none"> ○ Insgesamt 28% brachen Therapie ab, kein Gruppenunterschied: RR 1,12 (0,93;1,35), I²=80%; 24 RCTs,

	<p>n=8.249</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vglb. Ergebnisse bei separater Auswertung von Studien mit Therapieabbruch aufgrund Toxizität ▪ virologisches Versagen: häufiger Therapieabbrüche in NNRTI-Gruppe: RR 1,58 (0,91;2,74), p=0,11, I²=69%; 17 RCTs, n=5.371 <ul style="list-style-type: none"> • CD4⁺ Count nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ MD -4,7 Zellen/mm³ 95%-CI -14,2;4,8; I²=48%; 17 RCTs, n=6.040 • virologische Response nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 1,03, 95%-CI 0,98;1,09; I²=58%; 18 RCTs, n=6.626 <p>Subgruppenanalysen: keine signifikanten Unterschiede</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>To conclude, we found no difference in clinical and viro-immunologic outcomes between treatment-naive HIV+ persons randomized to NNRTI- or PI/r-based cART. Treatment discontinuation due to virologic failure was more common in those who received NNRTI, an effect mainly driven by nevirapine-based regimens.</p>
<p>Achhra AC et al., 2016 [1]. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We did a systematic review and meta-analysis of randomised trials published in the past 8 years to assess the efficacy and safety of dual therapy versus standard three-drug regimens as a first-line, switch, or simplification regimen.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit oder ohne vorherige ART aber ohne Therapieversagen oder Resistenzbildung</p> <p>Intervention: dual-drug (from two independent classes) ART regimens</p> <p>Komparator: triple-drug ART regimens (two NRTIs with an integrase inhibitor, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, boosted protease inhibitor, C–C chemokine receptor type 5 inhibitor, or fusion inhibitor anchor drug)</p> <p>Use of ritonavir or cobicistat as a boosting strategy was allowed in either group and not counted as an additional drug</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Primär: failure to achieve virological suppression at week 48; Virological suppression was defined as a viral load of less than 50 copies per mL or less than 200 copies per mL</p> <p>Sekundär: serious adverse events (SAE); adverse events (AEs) leading to treatment discontinuation; and development of any major resistance mutations</p> <p>Suchzeitraum: 1.1.2008-31.12.2015</p>

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 RCTs, n=4.821</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: method of concealment and blinding, completeness of outcome data, loss to follow-up, trial registration and publication status</p> <p>präspezifizierte Subgruppenanalysen für first-line und switch-Studien; Patienten mit hoher Viruslast (mehr als 100.000 Kopien/ml); Ausschluss von Studien mit Maraviroc; Studien aus peer-review-Zeitschriften</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle Studien: dual-therapy vs. triple-therapy RR 1,14 (95% CI 0,91;1,43), p<0,0001, I²=59,1% <ul style="list-style-type: none"> ○ first-line: RR 1,17 (0,94;1,47), p=0,027, I²=50,6%, 11 RCTs, n=3.244 ○ switch: RR 1,21 (0,72; 2,02), p=0,001, I²=67,3%, 10 RCTs, n=1.577 ○ alle Studien ohne Maraviroc: RR 1,06 (0,85;1,32), p=0,026, I²=45,1%, 16 RCTs, n=3.491 ○ Studien mit hoher Viruslast: RR 1,24 (1,03;1,49), p=0,325, I²=12,8%, 10 RCTs, n=1.103 <p>sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • overall there were 176 SAEs in the dual-therapy group compared with the 145 in the triple-therapy group. The pooled OR for SAEs for the dual-therapy compared with the triple-therapy group was 1.16 (95% CI 0.92–1.48) with low heterogeneity (I²=0.0%) • The OR of for resistance mutations in dual-therapy group was 2.11 (95% CI 1.32–3.36) with negligible or low heterogeneity (I²=0.0%). <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>However, in ART-naive patients, dual therapy was associated with a higher risk of virological failure than in those who had previously received ART and had achieved virological suppression. After excluding trials that used maraviroc, the risk of failure in first-line dual therapy decreased substantially (from 20% higher risk to 7% higher risk). In patients with a baseline viral load of more than 100 000 copies per mL, dual therapy was associated with a 25% higher risk of failure than with standard triple therapy, which decreased to 17% (with the 95% CI crossing null) after excluding trials containing maraviroc.</p>
<p>Jiang J et al., 2016 [38]. Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study is to review the evidence for DTG use in clinical settings, including its efficacy and safety.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p>

<p>RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>Population: therapy-naive HIV-positive patients</p> <p>Intervention / Komparator: DTG (INI) versus EFV (NNRTI) and RAL(INI)</p> <p>Endpunkt: virological and immunological responses, clinical and laboratory adverse events (AEs)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Juli 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Four unique studies were included with the use of DTG in antiretroviral therapy-naive patients.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE and Jadad Score</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>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).</p> <p>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 [42]. Effectiveness and Safety of Rilpivirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Treatment-Naive Adults Infected with HIV-1: A Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to determine the effectiveness and safety of rilpivirine in treatment-naive adults infected with HIV-1</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: treatment-naive adults infected with HIV-1</p> <p>Intervention: RPV (Rilpivirine)</p> <p>Komparator: EFV (Efavirenz)</p> <p>Endpunkt: effectiveness and safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to October 2013 in Medline, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Controlled Trial Register database, CBMdisc, and Chinese Medical Current Contents (CMCC)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2522)</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Included studies with high quality (weighted Jadad score =4,0) • No significant difference in the viral load between the RPV group and the EFV group (RR, 1.03; 95% CI, 0.99-1.07; I²=0%) • No sign. differences in mean changes from baseline in CD4 cell counts at week 48 between RPV group and EFV group (RR, 1.04; 95% CI, 0.85-1.24; I²=70,6%). • higher risk of virological failure at week 48 for RPV (RR, 1.70; 95% CI, 1.21-2.38; I²=0%) • lower risk of rash (any grade) at week 48 for RPV than for EFV (RR, 0.11; 95% CI, 0.03-0.33; I²=37,4%) • lower incidence of neurological events of interest with RPV than with EFV (RR, 0.52; 95% CI, 0.45, 0.60; I²=29,8%) <p>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 [24].</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> <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. <p>Literatursuche: up to 01/2015 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Science Citation Index,</p>

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; $I^2=0\%$);
 - Similar effects in trial (n=1) comparing TDF/FTC with ABC/3TC
- Body fat (2 studies): No significant difference in changes of trunk and limb fat, no heterogeneity between trials

	<p>4. Fazit der Autoren: This analysis found no different comparative effects of TDF-based and non-TDF-based treatments on mortality, AIDS-defining events, fractures, CD4 cell count, and virological failure. Tenofovir disoproxil fumarate-based regimens were associated with more favorable lipid levels, but reduced BMD and eGFR. Effects were similar in trials comparing TDF/FTC versus ABC/3TC-based regimens, in particular for virological failure in relation to baseline viral load</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Eingeschränkte Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Einzelstudien und der z.T. hohen Heterogenität zw. den Studien</p>
<p>Kryst J et al., 2015 [41].</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> <hr/> <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> <hr/> <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 the background regimen (10 studies)</i></p>

- 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 [47].</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>

- 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.

	<p><i>Results: EFV vs NVP</i></p> <p>Virologic failure</p> <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. <hr/> <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 [40].</p> <p>Nevirapine-Based Regimens in HIV-Infected Antiretroviral-Naive Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare effectiveness of nevirapine-based regimens with other antiretroviral schedules used as an initial treatment of HIV-infected antiretroviral-naive subjects</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult HIV-infected patients not previously treated with antiretroviral therapy.</p> <p>Intervention: nevirapine</p> <p>Komparator: any other, commonly used treatment schedule (studies assessing placebo as a comparator were excluded).</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • clinical progression of disease or death, • virological response (defined as undetectable plasma HIV RNA), • risk of AE ; discontinuation of study because of AE <p>Suchzeitraum: up to December 2012 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Trip Database</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score (0-5) + Allocation concealment</p> <p>Heterogenität: Clinical heterogeneity was assessed by examining the</p>

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.

3. Ergebnisdarstellung

Methodological quality of included RCTs was poor

- 3 RCT with Jadad-Score =1
- 8 RCT with Jadad Score =2
- 1 RCT with Jadad Score =3

Effectiveness of adding nevirapine vs one nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) to the background regimen

comparison of nevirapine vs efavirenz as NNRTI

- (Inclusion of 1 study with patients with previous limited exposure of antiretroviral therapy)
- no stat. sign. difference in disease progression or death (3 studies, RR 0.78; 95% CI: 0.53-1.16; $p > 0.05$; $I^2 = 46\%$),
- no stat. sign. difference in virological response (plasma VL below 400 copies/ml (2 studies): RR 1.00; 95% CI: 0.95-1.05; $p > 0.05$; $I^2 = 21\%$ and below 50 copies/ml (3 studies): RR 1.03; 95% CI: 0.95-1.11; $p > 0.05$; $I^2 = 0\%$) in weeks 48-52
- risk of assigned treatment discontinuation due to intolerance was comparable in both arms (4 studies, RR 1.25; 95% CI: 0.99-1.60; $p > 0.05$; $I^2 = 31\%$);

Effectiveness of adding nevirapine vs ritonavir-boosted protease inhibitor (bPI) to the background regimen

- 3 trials included truly antiretroviral naive patients; 4 other studies recruited patients with limited prior antiretroviral exposure.
- no stat. sign. differences in disease progression or death (3 studies, RR 1.01; 95% CI: 0.65-1.58; $p > 0.05$; $I^2 = 52\%$),
- no stat. sign. differences in proportions of patients with plasma VL <50 copies/ml at week 48 (RR 0.90; 95% CI: 0.77-1.06; $p > 0.05$; $I^2 = 62\%$).
- no stat. sign. differences in AE of grade 3/4 (3 studies, RR 1.34; 95% CI: 0.68-2.66; $p > 0.05$; $I^2 = 69\%$)
- stat. sign. higher risk of treatment discontinuation due to AE in nevirapine group compared to the 2 PI-based regimen (7 studies, RR 3.10; 95% CI: 1.14-8.41; $I^2 = 71\%$);

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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.

5. Hinweise FBMed

z.T. beträchtliche Heterogenität

Messiaen P et al., 2013 [45]. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis	1. Fragestellung To review the evidence for integrase inhibitor use in clinical settings.
	2. Methodik Population: HIV-infected patients (antiretroviral therapy-naive patients and treatment-experienced patients with either virological failure or switching to integrase inhibitors while virologically suppressed.) Intervention: integrase inhibitors(INI; raltegravir, elvitegravir, dolutegravir) Komparator: others than INI Endpunkte: efficacy Suchzeitraum: April 2006 - November 2012 Studiendesign: inclusion of RCTs, non-RCTs, retrospective analysis of these trials, cohort studies or cross-sectional studies Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 48 (davon 59% RCTs); 16 RCTs included in MA Qualitätsbewertung der Studien: GRADE
	3. Ergebnisdarstellung Hier Ergebnisse der MA <i>Characteristics of the included studies →Tab. 3</i>

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

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

doi:10.1371/journal.pone.0052562.t003

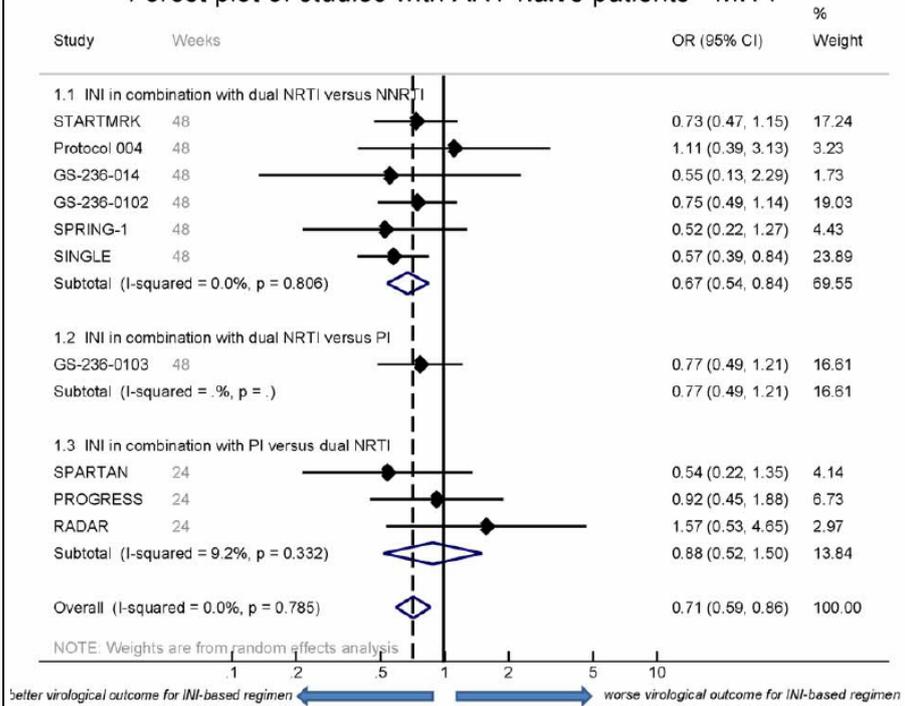
Results of MA for virological outcome (number of patients achieving HIV RNA below 50 copies/ml)

→Figure

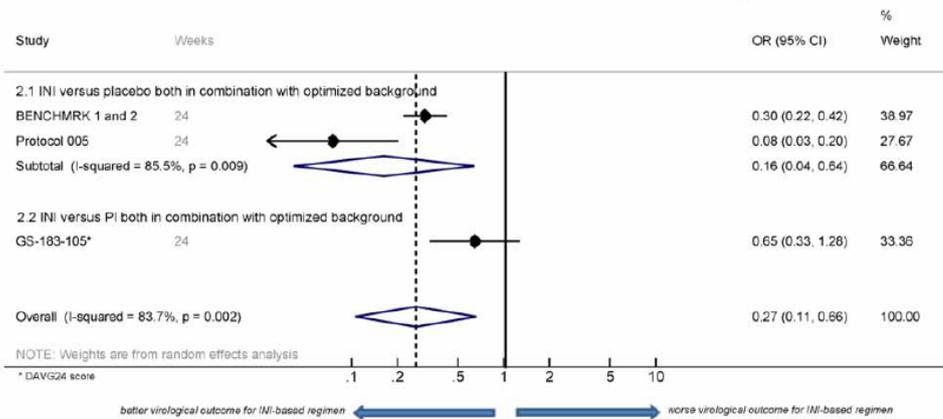
A: treatment naïve patients

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

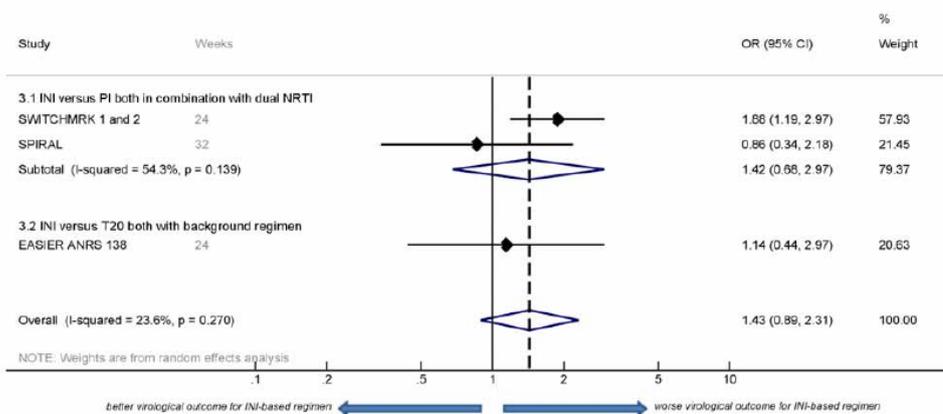


Figure 3. Forest Plot of mITT meta-analyses. Panel A: Forest plot showing the meta-analysis of mITT data extracted from studies with therapy naive patients. Besides an overall analysis, three sub-analyses for three different comparisons are depicted. The black line indicates OR = 1, signifying no benefit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

Summary:

Therapy-naive patients:

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

Treatment experienced patients:

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Cruciani M et al., 2014 [6].

Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

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

2. Methodik

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

Intervention: abacavir-containing ART

Komparator: non-abacavir-containing ART

Endpunkte:

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

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

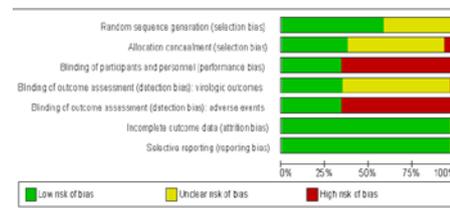
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool

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

3. Ergebnisdarstellung

- Risk of bias:



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

	<p>○ Table 2. Abacavir versus controls; summary of the pooled outcome data</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome or subgroup</th> <th>Studies</th> <th>Participants</th> <th>Effect estimate, RR (95% CI)</th> <th>P</th> <th>Heterogeneity (I²), %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Rates of patients with HIV RNA below the cut-off</td> </tr> <tr> <td><50 copies/mL, 48 weeks</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ABC versus TDF</td> <td>5</td> <td>3321</td> <td>0.99 (0.94–1.05)</td> <td>0.81</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>ABC versus other</td> <td>14</td> <td>3936</td> <td>0.99 (0.89–1.09)</td> <td>0.76</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td><50 copies/mL, 96 weeks</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ABC versus TDF</td> <td>4</td> <td>1877</td> <td>0.99 (0.90–1.09)</td> <td>0.82</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ABC versus other</td> <td>9</td> <td>2457</td> <td>not performed^a</td> <td></td> <td>83</td> </tr> <tr> <td><200–500 copies/mL, 48 weeks</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ABC versus TDF</td> <td>2</td> <td>718</td> <td>not performed^a</td> <td></td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>ABC versus other</td> <td>12</td> <td>3746</td> <td>not performed^a</td> <td></td> <td>80</td> </tr> <tr> <td><200–500 copies/mL, 96 weeks</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ABC versus TDF</td> <td>3</td> <td>1430</td> <td>0.98 (0.92–1.05)</td> <td>0.61</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>ABC versus other</td> <td>11</td> <td>3304</td> <td>0.99 (0.92–1.06)</td> <td>0.76</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td colspan="6">ABC versus TDF according to baseline VL</td> </tr> <tr> <td>48 weeks</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>overall</td> <td>6</td> <td>4118</td> <td>0.98 (0.94–1.03)</td> <td>0.50</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td><100000 copies/mL</td> <td>5</td> <td>2202</td> <td>1.01 (0.99–1.03)</td> <td>0.19</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>>100000 copies/mL</td> <td>5</td> <td>1916</td> <td>0.96 (0.90–1.03)</td> <td>0.22</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>96 weeks</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>overall</td> <td>4</td> <td>2003</td> <td>0.98 (0.93–1.03)</td> <td>0.73</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><100000 copies/mL</td> <td>4</td> <td>1272</td> <td>0.99 (0.93–1.04)</td> <td>0.62</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>>100000 copies/mL</td> <td>3</td> <td>731</td> <td>0.97 (0.87–1.08)</td> <td>0.54</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Discontinuation for adverse events</td> </tr> <tr> <td>ABC versus TDF</td> <td>7</td> <td>3051</td> <td>1.26 (0.99–1.61)</td> <td>0.06</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ABC versus other</td> <td>16</td> <td>4778</td> <td>0.68 (0.56–0.83)</td> <td>0.0001</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table> <p>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%).</p>	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
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																																																																																																																																																								
<p>Sprenger HG et al., 2014 [51]. A systematic review of a single-class maintenance strategy with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase</p>	<p>4. Fazit der Autoren: Our cumulative, cross-sectional data suggest a similar virological efficacy of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine regardless of the baseline VL.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review differenziert nicht nach Therapielinie • z.T. hohe Heterogenität zwischen den Studien <p>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> <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</p>																																																																																																																																																												

inhibitors in HIV/AIDS	<p>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>
	<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 treatment option compared to continuation of a PI-based regimen (based on virological failure) <p><u>NRTI-only maintenance compared to an NNRTI-based regimen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Triple NRTI maintenance is non-inferior to an NNRTI-based regimen based on virological failure (3 RCTs) • Better lipid profil with triple NRTI
	<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 [3].</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

Table 2 Qualitative risk of bias assessment summary

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

*Yes indicates a low risk of bias.

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

Efficacy results

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

Safety results

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

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.

Ford N et al., 2013 [10].
Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

1. Fragestellung

To assess the comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine as a core component of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone

2. Methodik

Population: treatment-naïve or treatment-experienced HIV-positive adult patients

Intervention/ Komparator: lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC) as part of combination antiretroviral therapy

- 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 ≥100,000 copies/ml, as trials have concluded comparable efficacy for these two drugs below this threshold

Endpunkte: virological success and virological failure

Suchzeitraum: up to March 31 2013/June 30 2013

	<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; I² = 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; I² = 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</p> <p>Keine Differenzierung nach Vorbehandlung</p>
<p>Ford N et al., 2015 [11].</p> <p>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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Durchführung des SR nach einem a priori definierten Protokoll</p> <p>Population: antiretroviral-naive HIV-positive adults and children.</p> <p>Intervention: EFV irrespective of dose</p> <p>Komparator: non-EFV–based regimens as part of an identical backbone combination therapy</p> <p>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 Einzelstudienebene; GRADE für studienübergreifende Bewertung der Quality of Evidence</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Study quality</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 81% of studies failed to report on approach to allocation concealment; only 33% of the studies blinded participants and patients; Loss to follow-up was less than 10% for 74% of the studies and in most instances was nondifferential (79%); and for the majority of trials (86%), there was no evidence of selection bias or outcome reporting (86%).

- some statistical evidence of publication bias (0.06 using Egger test for funnel plot asymmetry).

Results

Discontinuations due to AE (moderate quality of evidence)

- lower risk with EFV compared to nevirapine (9 studies: RR: 0.7, 95% CI: 0.53 to 0.98; $I^2=34,10\%$; RD: -3.6, 95% CI: -6.6 to -0.6).
- higher risk with EFV compared to:
 - low-dose EFV (1 study: RR: 3.1, 95% CI: 1.3 to 7.7; RD: 4.0, 95% CI: 1.0 to 7.0),
 - rilpivirine (4 studies: RR: 2.0, 95% CI: 1.0 to 3.8; $I^2=71,8\%$; RD: 4.1, 95% CI: 1.3 to 6.8),
 - tenofovir (1 study: RR: 3.6, 95% CI: 1.4 to 9.6; RD: 7.7, 95% CI: 2.4 to 13.0),
 - atazanavir (5 studies: RR: 1.4, 95% CI: 1.1 to 1.8, $I^2=0\%$; RD: 2.6, 95% CI: 0.6 to 4.6),
 - maraviroc (1 study: RR: 3.3, 95% CI: 1.9 to 5.7; RD: 9.4, 95% CI: 5.3 to 13.5).
 - dolutegravir (2 studies: RR: 4.3, 95% CI: 2.2 to 8.3, $I^2=0\%$; absolute risks not significantly different) and
 - raltegravir (3 studies: RR: 2.7, 95% CI: 1.1 to 6.9, $I^2=0\%$; absolute risks not significantly different)

Severe clinical AE

No sign. differences for any drug comparison

Severe laboratory AE

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

Severe neuropsychiatric AE

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: EFV use is associated with a higher risk of treatment discontinuation compared with a number of other antiretroviral drugs, with a greater (and expected) frequency of CNS events. Although most CNS events were mild, and suicide ideation is rare, even mild adverse events are a concern from a public health perspective because they may lead to decreased adherence to treatment. Future

	<p>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 [5].</p> <p>British HIV Association 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>	
	<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>	
	Grade 1	<p>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')</p>
	Grade 2	<p>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')</p>
	<p>Quality of Evidence</p>	
	Grade A	<p>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.</p>
Grade B	<p>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.</p>	
Grade C	<p>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.</p>	
Grade D	<p>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</p>	

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, zidovudine/lamivudine, zalcitabine/lamivudine, zidovudine/lamivudine/dolutegravir, darunavir/r, dolutegravir, elvitegravir/c, raltegravir or 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/ μ L 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

	<p>8.9.6.2 Toxicity</p> <p>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].</p> <p>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.</p>
<p>WHO, 2016 [53].</p> <p>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection (Second edition, 2016)</p>	<p>Leitlinie der WHO</p> <p>These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection.</p> <hr/> <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> <hr/> <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 ^b + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs ^b + DRV/r ^c
		2 NRTIs + DTG		
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	
	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>Günthard HF et al., 2016 [23].</p> <p>Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016 Recommendations 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 1485 1220 1585"> <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 1637 1369 1982"> <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

<p>DAIG, ÖAIG, 2015 [8].</p> <p>Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, (Version auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11.12.2015)</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Therapie der HIV</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: siehe „<u>sonstige methodische Hinweise</u>“</p> <p>LoE/GoR</p> <p style="text-align: center;">Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung wurden in folgender Weise abgestuft:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Einstufung</th> <th style="text-align: left;">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 style="text-align: center;">Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen wurden wie folgt abgestuft:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Einstufung</th> <th style="text-align: left;">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>Sonstige methodische Hinweise: 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 ergänzendes Dokument aufgeführt.</p> <hr/> <p>Initialtherapie der HIV-Infektion (empfohlene Wirkstoffe bzw. Kombinationen)</p> <p>2.3 Nukleosid (NRTI)-/Nukleotidanaloga (NtRTI) bzw. Kombinationen</p> <p>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.</p> <p>2.3.1 Empfohlene Kombinationen</p> <p>Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Wo nötig (z.B. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Intoleranz), können Einzelsubstanzen verordnet werden.</p> <p><u>Tenofovir-Disoproxilfumarat/Emtricitabin, TDF/FTC:</u></p> <p>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</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.																				

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 Koronareignissen(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="padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 2em;">+</td> <td style="padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r </td> </tr> </tbody> </table> <p>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 Adolescents, 2017 [46]. Guidelines for the</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: These Guidelines were developed by the Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (a Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council).</p> <hr/> <p>Methodik Grundlage der Leitlinie</p>						

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@aidinfo.nih.gov .

Aktualität: Last updated Oct. 17, 2017

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-naïve 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 Initial Regimens for Most People with HIV (in alphabetical order): <ul style="list-style-type: none"> Dolutegravir/abacavir/lamivudine^a—<u>only</u> for patients who are HLA-B*5701-negative (AI) Dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine^{a,b} (AI) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine^b (AI) Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine^{a,b} (AI for tenofovir disoproxil fumarate, AI for tenofovir alafenamide)^{a,b} To address individual patient characteristics and needs, the Panel also provides a list of Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations (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, access, 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>

^a Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

^b Tenofovir alafenamide (TAF) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) are two forms of tenofovir approved by the Food and Drug Administration. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

Table: Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

Recommended Initial Regimens for Most People with HIV
<p>Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.</p> <p>INSTI + 2 NRTIs:</p> <ul style="list-style-type: none"> DTG/ABC/3TC^a (AI)—if HLA-B*5701 negative DTG + tenofovir^b/FTC^a (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC) EVG/c/tenofovir^b/FTC (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC) RAL^c + tenofovir^b/FTC^a (AI for TDF/FTC, AI for TAF/FTC)

Virologic Failure (Last updated October 17, 2017; last reviewed October 17, 2017)

Panel's Recommendations

- Assessing and managing a patient experiencing failure of antiretroviral therapy (ART) is complex. Expert advice is critical and should be sought.
- Evaluation of virologic failure should include an assessment of adherence, drug-drug or drug-food interactions, drug tolerability, HIV RNA and CD4 T lymphocyte (CD4) cell count trends over time, ART history, and prior and current drug-resistance testing results.
- Drug-resistance testing should be performed while the patient is taking the failing antiretroviral (ARV) regimen (AI) or within 4 weeks of treatment discontinuation (AII). Even if more than 4 weeks have elapsed since ARVs were discontinued, resistance testing can still provide useful information to guide therapy, although it may not detect previously selected resistance mutations (CIII).
- The goal of treatment for ART-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to establish virologic suppression (i.e., HIV RNA below the lower limits of detection of currently used assays) (AI).
- A new regimen should include at least two, and preferably three, fully active agents (AI). A fully active agent is one that is expected to have uncompromised activity on the basis of the patient's ART history and his or her current and past drug-resistance testing results. A fully active agent may also have a novel mechanism of action.
- In general, adding a single ARV agent to a virologically failing regimen **is not recommended** because this may risk the development of resistance to all drugs in the regimen (BII).
- For some highly ART-experienced patients with extensive drug resistance, maximal virologic suppression may not be possible. In this case, ART should be continued (AI) with regimens designed to minimize toxicity, preserve CD4 cell counts, and delay clinical progression.
- When it is not possible to construct a viable suppressive regimen for a patient with multidrug resistant HIV, the clinician should consider enrolling the patient in a clinical trial of investigational agents or contacting pharmaceutical companies that may have investigational agents available.
- When switching an ARV regimen in a patient with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs active against HBV should be continued as part of the new regimen. Discontinuation of these drugs may cause serious hepatocellular damage resulting from reactivation of HBV.
- Discontinuing or briefly interrupting therapy may lead to a rapid increase in HIV RNA, a decrease in CD4 cell count, and an increase in the risk of clinical progression. Therefore, this strategy **is not recommended** in the setting of virologic failure (AI).
- Table 10 provides guidance on antiretroviral (ARV) regimen options in patients with virologic failure.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 17.10.2017

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees
#3	(HIV or "human immunodeficiency virus"):ti
#4	#1 or #2 or #3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

LL, SR, HTAs in Medline (PubMed) am 17.10.2017

#	Suchfrage
#1	(hiv[MeSH Major Topic] AND drug therapy[MeSH Terms]
#2	hiv infections/drug therapy[MeSH Major Topic]
#3	hiv infections[MeSH Major Topic] AND therapy[sh:noexp]
#4	hiv[Title] OR "human immunodeficiency virus"[Title]
#5	#4 NOT medline[sb]
#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 #3 OR #7
#9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((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 (*[Title/Abstract] OR re*[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])))
#10	(#9) AND ("2012/10/01"[PDAT] : "2017/10/31"[PDAT])
#11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchfrage
#12	hiv[MeSH Major Topic]
#13	"hiv infections"[MeSH Major Topic]
#14	#5 OR #12 OR #13
#15	(#14) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
#16	(#15) AND ("2012/10/01"[PDAT] : "2017/10/31"[PDAT])
#17	#11 NOT #16

Literatur:

1. **Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA.** Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(8):e351-e360.
2. **Alzate Angel JC, Duque Molina MM, Garcia Garcia HI.** Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis. *Colomb Med (Cali)* 2017;48(2):70-81.
3. **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.
4. **Borges AH, Lundh A, Tendal B, Bartlett JA, Clumeck N, Costagliola D, et al.** Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2016;63(2):268-280.
5. **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: 17.10.2017]. URL: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>.
6. **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.
7. **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>.
8. **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: 17.10.2017]. URL: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion.pdf.
9. **Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, Stockle M, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2017;18(1):17-27.
10. **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.
11. **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.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 05. Juli 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_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 – Cobicistat vom 18. September 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2064/2014-09-18_AM-RL-XII_Cobicistat_2014-04-01-D-104_BAnz.pdf.
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 – Dolutegravir vom 07. August 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.
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 – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 17.10.2017]. 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.
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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2619/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovirafenamid_D-206_BAnz.pdf.
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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 05. Dezember 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_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 – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid vom 5. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2619/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtr_Rilp_Teno_BAnz.pdf.

[ba.de/downloads/39-261-2830/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2830/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_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 – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet) vom 19. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. 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.
20. **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: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2747/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228_BAnz.pdf.
21. **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: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2616/2016-06-16_AM-RL-XII_Rilpivirin_nAWG_D-209_BAnz.pdf.
22. **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: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
23. **Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al.** Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2016;316(2):191-210.
24. **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.
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-02 (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir); Auftrag: A12-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 136). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-10_Addendum_zum_Auftrag_A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir.pdf.
26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A-14-08 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 221). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung; Auftrag: A14-34 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff:
17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 265). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-34_Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Elvitegravir-Fixkombination - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung; Auftrag: A13-25 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff:
17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - Addendum zum Auftrag
A15-61; Auftrag A16-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 17.10.2017].
(IQWiG-Berichte; Band 397). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-27_EVG-COBI-FTC-TAF_Addendum-zum-Auftrag-A15-61.pdf.
30. **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; 2016.
[Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 380). URL:
https://www.iqwig.de/download/A15-61_Elvitegravir-CobicistatEmtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
31. **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; 2016.
[Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 447). URL:
https://www.iqwig.de/download/A16-49_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. **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;
2016. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 420). URL:
https://www.iqwig.de/download/A16-30_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-1.pdf.
33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) – Addendum zum Auftrag A16-30;
Auftrag A16-58 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 18.10.2017]. (IQWiG-
Berichte; Band 446). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-58_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Addendum-zum-Auftrag-A16-30.pdf.
34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Rilpivirin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A12-
04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band
127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
35. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) - Addendum zum Auftrag A15-55; Auftrag A16-
28 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band

- 395). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-28_Rilpivirin-neues-AWG_Addendum-zum-Auftrag-A15-55.pdf.
36. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A12-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 125). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
 37. **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; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 216). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-03_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 38. **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.
 39. **Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al.** Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(11):e510-e520.
 40. **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.
 41. **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.
 42. **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.
 43. **Magula N, Dediccoat 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>.
 44. **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>.
 45. **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.

46. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [online]. 17.10.2017. Washington (USA): Department of Health and Human Services; 2017. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
47. **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.
48. **Rutherford GW, Horvath H.** Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review. *PLoS One* 2016;11(10):e0162775.
49. **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>.
50. **Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Thery F, Shaffer N, et al.** Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27(9):1403-1412.
51. **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.
52. **Wang H, Lu X, Yang X, Xu N.** The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(41):e5146.
53. **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: 17.10.2017]. URL: 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
Samme 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 (FTC)	32% (FTC)	25,000 copies/ml	266 cells/mm ³	None	ABC+ATV/r or EFV	TDF+ATV/r or EFV	96 weeks	Antiretroviral naïve and VL < 100,000 copies/ml
Raffi 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
Mufunga	Zambia	332 patients	34 years	58%	110,000-130,000 copies/ml	143-169 cells/mm ³	None	TDF+EFV	TDF+EFV	48 weeks	Antiretroviral naïve

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

doi:10.1371/journal.pone.0079981.t001