



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Dolutegravir/Lamivudin

Vom 6. Februar 2020

Inhalt

A	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2	Bürokratiekosten	25
3	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Anhang.....	42
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	42
B.	Bewertungsverfahren	53
1.	Bewertungsgrundlagen.....	53
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
1.2	Nutzenbewertung	53
1.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
1.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	53
1.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
1.2.4	Therapiekosten.....	53
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	54
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	55
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	58
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	59
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	59
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	60
5.1	Stellungnahme der ViiV Healthcare	60
5.2	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....	73

5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	80
5.4	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	86
5.5	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	90
5.6	Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft DAIG e.V.....	104
D.	Anlagen	111
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	111
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	122

A Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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 Dolutegravir/Lamivudin ist der 1. August 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 3. Juli 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 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 Dolutegravir/Lamivudin 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 sowie der vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Lamivudin nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir/Lamivudin (Dovato®) gemäß Fachinformation

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

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, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin.

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

- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und 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. 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 wurde.
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 Erwachsenen² grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI):

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

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

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

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

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Doravirin

Integrase-Inhibitoren (INI):

Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir, Bictegravir

Andere antivirale Mittel:

Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)

² Für Jugendliche ab 12 Jahren sind die bei den Erwachsenen aufgeführten Wirkstoffe ebenfalls zugelassen mit Ausnahme folgender Wirkstoffe: Saquinavir, Doravirin, Bictegravir

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:

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil vom 4. Juli 2019
Doravirin vom 4. Juli 2019
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/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 3. Mai 2018
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018
Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016
Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015
Cobicistat vom 18. September 2014
Dolutegravir vom 7. August 2014
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012
Rilpivirin vom 5. Juli 2012

Für die Wirkstoffe, die Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und in den Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V fallen, liegt für die Behandlung von therapie-naiven HIV-infizierten erwachsenen Patienten für Rilpivirin sowie für die Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil der Beleg für einen geringen Zusatznutzen (Beschlüsse vom 5. Juli 2012) und für Dolutegravir der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 7. August 2014) sowie für die Kombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 19. März 2015) vor. Weiterhin liegt für Dolutegravir für therapieerfahrene Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor 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 und Jugendlichen ab 12 Jahren² stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für therapie-naive Jugendliche ab 12 Jahren sowie für therapie-naive Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen-Transkriptase Tenofoviridisoproxil/ Tenofoviralfenamid 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 umfangreich-publizierte Daten vorliegen. Tenofoviridisoproxil/ Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin und Abacavir plus Lamivudin werden als gleichermaßen zweckmäßige NRTI-Backbones für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Folgende Einschränkung gilt für die Behandlung von Jugendlichen: Tenofoviridisoproxil soll bei nicht-vorbehandelten

Jugendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Tenofoviridisoproxil kommt daher bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren nicht in Frage.

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 Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapien 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. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen (≥ 18 Jahre) werden in der Regel die Ergebnisse der Metaanalyse der beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 herangezogen.

Bei der Dossiereinreichung lagen für beide Studien Daten zu Woche 48 vor, im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zu Woche 96 für beide Studien ein. Für die Nutzenbewertung ist die Auswertung im Addendum des IQWiGs des Datenschnitts zu Woche 96 maßgeblich.

In beiden vorgelegten Studien wurde Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC) mit der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (TDF/FTC) verglichen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm oder den Vergleichsarm randomisiert. In der Studie GEMINI-1 wurden insgesamt 719 Patienten eingeschlossen, 359 Patienten erhielten dabei DTG/3TC und 360 Patienten wurden in der Studie mit DTG in

Kombination mit TDF/FTC behandelt. In der Studie GEMINI-2 wurden von insgesamt 722 Patienten 360 Patienten einer Behandlung mit DTG/3TC und 362 Patienten einer Therapie mit DTG in Kombination mit TDF/FTC zugeteilt.

In beiden Studien erfolgte eine Stratifizierung nach der HIV-1-RNA-Viruslast und CD4-Zellzahl.

Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers orientiert sich das Screening nach Resistenzen des HI-Virus an den Empfehlungen des International-Antiviral-Society-USA-Panel. Danach waren Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings oder davor Anzeichen für die dort aufgeführten Resistenzen vorlagen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde in beiden 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC 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 damit 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-Definition³ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.⁴

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-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer

³ 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).

⁴ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse der Klasse CDC zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Virologisches Ansprechen/virologisches Versagen

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

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

Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigt sich für die Gesamtpopulation in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt virologisches Ansprechen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal CD4-Zellzahl zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit einer CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Für Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

CD4-Zellzahlen

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

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

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, wird aufgrund von Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte zwischen den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 keine Metaanalyse dargestellt. In der Studie GEMINI-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten DTG/3TC, in der Studie GEMINI-2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Lebensqualität

In den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.

Bei den spezifischen UEs zeigte sich in den Endpunkten Nasopharyngitis (PT), Arthralgie (PT) und Übelkeit (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Es handelte sich insgesamt um nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse. Für die weiteren spezifischen UEs zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinischen relevanten Unterschiede zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von DTG/3TC wurden die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, zum virologischen Versagen, zur CD4-Zellzahl und zum Gesundheitszustand ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC nicht belegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für die Endpunkte SUE, schwere UEs und Abbruch wegen UEs in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene einzelner spezifischer UEs (Nasopharyngitis, Arthralgie, Übelkeit) lässt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/3TC feststellen. Es handelte sich insgesamt um nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse. Dieser Vorteil wird unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt und führt deshalb nicht zu einer Ableitung eines Zusatznutzens.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich demnach in der Gesamtschau keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber Dolutegravir und Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zwei offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien ASPIRE im Dossier und die Studie TANGO vorgelegt.

Die Ergebnisse der Studie TANGO wurden vom pharmazeutischen Unternehmer erst mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ASPIRE und TANGO wurde nicht vorgelegt, obwohl diese grundsätzlich möglich gewesen wäre. Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien separat betrachtet.

In den Studien wurde Dolutegravir/Lamivudin jeweils mit einer Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie (ART) verglichen.

Mindestens 48 Wochen vor Studienbeginn musste die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patienten bei beiden Studien < 50 Kopien/ml und bei der Studie ASPIRE zusätzlich bei Studieneinschluss < 20 Kopien/ml betragen.

In den Studien wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 48 Wochen ununterbrochen mit einem antiretroviralen Therapieregime aus drei Wirkstoffen behandelt wurden. In die Studie TANGO wurden dabei nur TAF-basierte Therapien eingeschlossen.

In der Studie ASPIRE durften bei den Patienten zu Studienbeginn keine Resistenzen gegenüber der Gruppe der Integrase-Inhibitoren sowie keine Mutationen im Protease- oder Reverse-Transkriptase-Gen vorliegen. In der Studie TANGO wurden Patienten ausgeschlossen, die vor oder zum Zeitpunkt des Screenings gemäß der Empfehlung der International-Antiviral-Society-USA-Panel Anzeichen für Resistenzen aufwiesen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm oder den Vergleichsarm randomisiert. In der Studie ASPIRE wurden von insgesamt 90 Patienten 45 Patienten einer Behandlung mit Dolutegravir/Lamivudin und 45 Patienten einer Fortführung der bisherigen Therapie zugeteilt. In der Studie TANGO wurden von insgesamt 743 Patienten 371 Patienten einer Behandlung mit Dolutegravir/Lamivudin und 372 Patienten einer Fortführung der bisherigen TAF-basierten Therapie zugeteilt sowie nach der dritten Komponente der ART stratifiziert.

Das virologische Versagen ($\text{HIV-1-RNA} \geq 50$ Kopien/ml) wurde in der Studie ASPIRE zu Woche 24 und in der Studie TANGO zu Woche 48 als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien nicht erfasst. Die Bewertung beider Studien basiert auf den Datenschnitten zu Woche 48.

Es wird davon ausgegangen, dass in den Studien überwiegend Patienten eingeschlossen waren, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation der bestehenden Vortherapie vorlag. Somit entspricht für diese Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm beider Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der Studie können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden.

Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien ASPIRE und TANGO zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zum Fortführen der bestehenden ART für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse und Gesundheitszustand zeigte sich in der Studie TANGO kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie ASPIRE liegen keine Daten für diese Endpunkte vor.

Virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4-Zellzahl

Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl zeigte sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das virologische Versagen lagen aus der Studie ASPIRE keine Ergebnisse vor. In der Studie TANGO ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, zum virologischen Versagen, zur CD4-Zellzahl und zum Gesundheitszustand ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zum Fortführen der bestehenden ART für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

Lebensqualität

In den Studien ASPIRE und TANGO wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zum Fortführen der bestehenden ART für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

In der Studie ASPIRE zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) liegen aufgrund möglicher Mehrfachnennung keine verwertbaren Daten vor. Für den Endpunkt spezifische UEs liegen keine Ergebnisse vor.

In der Studie TANGO zeigte sich für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/3TC. Die aufgetretenen Ereignisse wurden überwiegend als nicht schwerwiegend eingestuft.

Gesamtbewertung / Fazit

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

Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien ASPIRE und TANGO Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Aus der Studie ASPIRE ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Aus der Studie TANGO lassen sich für die Patienten ohne Umstellungsindikation in den Endpunkten Abbruch wegen UEs sowie Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dolutegravir/Lamivudin feststellen.

Insgesamt ist fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.

Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.

Da die Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

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

c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Lamivudin 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 Dovato® mit der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC). DTG/3TC ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen unterschieden:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen;
- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen;
- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen;
- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Rilpivirin oder Dolutegravir (DTG) jeweils in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid (TDF/TAF) plus Emtricitabin (FTC) oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin vom G-BA bestimmt. Durch den direkten Vergleich DTG/3TC gegen DTG + TDF/FTC wurde diese zVT in den zwei zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen umgesetzt.

In den Kategorien Mortalität und Morbidität zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schwerwiegenden UEs, schweren UEs (DAIDS-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs. Auf Ebene einzelner spezifischer UEs (Nasopharyngitis, Arthralgie, Übelkeit) lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/3TC feststellen. Dieser Vorteil wird unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik sowie der Schwere der Erkrankung als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt und führt deshalb nicht zu einer Ableitung eines Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse kein Zusatznutzen für DTG/3TC gegenüber DTG + TDF/FTC.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe, unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen vom G-BA bestimmt. Durch den Vergleich von DTG/3TC gegen die Fortführung der bisherigen Therapie wird diese zVT in den zwei offenen, randomisierten Parallelgruppenstudien ASPIRE und TANGO an antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen für Patienten ohne medizinische Umstellindikation umgesetzt. Für Patienten mit medizinischer Umstellungsindikation liegen keine Daten vor.

Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien ASPIRE und TANGO keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Kategorien Mortalität und Morbidität. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt. In der Kategorie Nebenwirkungen lassen sich in den Endpunkten Abbruch wegen UEs, Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von DTG/3TC für diese Patientengruppe feststellen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen ist unklar. Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen. Da die Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

c) **Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen**

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für therapieerfahrenere jugendliche HIV-1-infizierte Patienten ein Zusatznutzen für DTG/3TC daher nicht belegt.

d) **Therapieerfahrenere Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.**

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für therapieerfahrenere jugendliche HIV-1-infizierte Patienten ein Zusatznutzen für DTG/3TC daher nicht belegt.

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

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

In Deutschland waren nach den Angaben des Robert Koch Instituts Ende 2018⁵ insgesamt ca. 77.050 Patienten als HIV-infiziert diagnostiziert. Ca. 5.650 (7,6 %) der diagnostizierten Patienten waren nicht antiretroviral therapiert. Unter der Annahme, dass die im Jahr 2019 erstmalig diagnostizierten Patienten der Anzahl in 2018 entspricht, nämlich ca. 2.400, resultiert eine Zahl von 8.050 therapienaiven Patienten für Ende 2019. Ausgehend von drei deutschen Kohortenstudien⁶ weisen 0,8% der Patienten Primärresistenzen gegen den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Lamivudin auf und kommen damit für eine Gabe von Dolutegravir/Lamivudin nicht infrage. Die Anzahl an Patienten mit einer primären Resistenz gegen Integrase-Inhibitoren ist dabei so gering, dass sie vernachlässigbar ist.

Unter der Annahme, dass 88,09 %⁷ der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen als Mittelwert ca. 7.000 therapienaive Erwachsene GKV-Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Lamivudin infrage. Dies stellt eine Konkretisierung

⁵ Robert Koch-Institut – epidemiologisches Bulletin 46/2019

⁶ Robert Koch-Institut – epidemiologisches Bulletin 49/2019

⁷ GKV-Spitzenverband – Quelle: amtliche Statistik KM 1 zum 1. Dezember 2018, Statistisches Bundesamt (Stand September 2019)

der Patientenzahlen aus vorangegangenen Beschlüssen auf Basis aktueller epidemiologischer Publikationen dar.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

In Deutschland waren nach den Angaben des Robert Koch Instituts Ende 2018² ca. 71.400 Patienten antiretroviral therapiert. Es ist anzunehmen, dass sich, entsprechend der Zahl für 2018, im Jahr 2019 ca. 2.400 Personen neu infizieren und 440 versterben. Entsprechend der Annahme eines Anteils der antiretroviral therapierten Patienten an der Gesamtzahl mit HIV-Infektion (aufgrund der Angaben des RKI²) von 81,4 % kommen somit ca. 2.000 therapieerfahrene Patienten hinzu. Die Gesamtzahl der therapieerfahrenen Patienten ist um die Patienten mit erworbenen Resistenzen gegen Lamivudin (16,7%) und Integrase-Inhibitoren (6,7%) zu verringern. Da die potenzielle Resistenzsituation aufgrund von Überschneidungen der Patienten mit mehreren erworbenen Resistenzen unklar ist, kommt es durch diese Unsicherheit zu einer Unterschätzung der Anzahl therapieerfahrener Patienten.

Unter der Annahme, dass 88,09 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen als Mittelwert ca. 49.500 therapieerfahrene Erwachsene Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Lamivudin in Betracht.

c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Patientenzahl der HIV-Infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren in der GKV-Zielpopulation mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass alle diagnostizierten Jugendlichen im Anschluss an die Diagnose antiretroviral therapiert werden.

Bei einem GKV-Anteil von 88,09% und dem Anteil der Patienten mit Resistenzen gegen Lamivudin (0,8%) ergeben sich somit laut pharmazeutischer Unternehmer rund 10 therapienaive jugendliche Patienten in der GKV-Zielpopulation.

d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Aus der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 für die Diagnosejahre 2001 bis 2018 ermittelt der pharmazeutische Unternehmer eine Zahl von 174 Jugendlichen, die aus seiner Sicht antiretroviral vorbehandelt sind. Diese Zahl umfasst jedoch auch die in 2018 neu diagnostizierten Jugendlichen (10 Patienten), welche als therapienaiv gelten (s.o.).

Bei Abzug dieser 10 Patienten sowie unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit einer erworbenen Resistenz gegen Lamivudin und unter der Annahme, dass 88,09 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen ca. 150–170 therapieerfahrene jugendliche GKV-Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Lamivudin infrage. Die Herleitung unterliegt verschiedenen Unsicherheiten, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer keine Sterbefälle berücksichtigt und angenommen wird, dass alle diagnostizierten Jugendlichen vorbehandelt sind.

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 Dovato® (Wirkstoff: Dolutegravir/Lamivudin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir/Lamivudin 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.

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

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie⁸ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2020).

Da der G-BA im vorliegenden Fall ausschließlich die Frage des Zusatznutzens einer Zweifach-Kombination bewertet hat, wird auch nur diese für die Kostendarstellung berücksichtigt.

⁸ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2019)

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Tenofoviralfenamid	1 x täglich			
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Nevirapin + Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Abacavir/Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovidisoproxil				
Nevirapin	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/Tenofovidisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/ Lamivudin	50 mg/ 300 mg	50 mg/ 300 mg	1 x 50 mg/ 300 mg	365	365 x 50 mg/ 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Rilpivirin + Tenofovidisoproxil/Emtricitabin					

Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg/ 245 mg	200 mg/ 245 mg	1 x 200 mg/ 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviralaferamid					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralaferamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Abacavir/Lamivudin	600 mg/ 300mg	600 mg/ 300 mg	1 x 600 mg/ 300 mg	365	365 x 600 mg/ 300 mg
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralaferamid					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralaferamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin					
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	50 mg/600 mg/300 mg	50 mg/ 600 mg/ 300 mg	1 x 50 mg/600 mg/300 mg	365	365 x 50 mg/ 600 mg/300 mg
Patientenpopulation b)					
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin					
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg

Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg

Patientenpopulation c)					
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Abacavir/Lamivudin	600 mg/ 300mg	600 mg/ 300 mg	1 x 600 mg/ 300 mg	365	365 x 600 mg/ 300 mg
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin					
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	50 mg/600 mg/300 mg	50 mg/ 600 mg/ 300 mg	1 x 50 mg/600 mg/300 mg	365	365 x 50 mg/ 600 mg/300 mg
Patientenpopulation d)					
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin					
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/Lamivudin	90 FTA	2.518,74 €	1,77 €	140,57 €	2.376,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) + c)					
Abacavir/Lamivudin	30 FTA	467,67 €	1,77 €	21,67 €	444,23 €
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	90 FTA	2.925,52 €	1,77 €	0,00 €	2.923,75 €
Dolutegravir	90 FTA	2.134,94 €	1,77 €	0,00 €	2.133,17 €
Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	60 FTA	96,06 €	1,77 €	4,03 €	90,26 €
Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid	90 FTA	1.528,22 €	1,77 €	84,00 €	1.442,45 €
Rilpivirin	30 FTA	374,28 €	1,77 €	0,00 €	372,51 €
Patientenpopulation b) + d)					
Abacavir 300 mg	60 FTA	348,61 €	1,77 €	16,02 €	330,82 €
Emtricitabin	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	60 FTA	96,06 €	1,77 €	4,03 €	90,26 €
Maraviroc	60 FTA	1.073,06 €	1,77 €	58,80 €	1.012,49 €
Nevirapin	120 TAB	267,57 €	1,77 €	13,23 €	252,57 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020

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. regelmäßige 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.

2 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.

3 Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 3. Juli 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Lamivudin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juli 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 Dolutegravir/Lamivudin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2019 statt.

Mit Schreiben vom 9. Dezember 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die beiden vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 16. Januar 2020 und am 22. Januar 2020 übermittelt.

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 28. Januar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Dezember 2019 21. Januar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Vom 6. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 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 6. Februar 2020 (BAnz AT 04.03.2020 B3), wie folgt zu ändern:

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

Dolutegravir/Lamivudin

Beschluss vom: 6. Februar 2020
In Kraft getreten am: 6. Februar 2020
BAnz AT 13.03.2020 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Juli 2019):

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

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 der Kombination von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der Fortführung der bestehenden antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- e) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- f) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

RCTs GEMINI-1 und GEMINI-2 (Dolutegravir/Lamivudin (DTG+3TC) vs. Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (DTG + TDF/FTC); 96 Wochen)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
GEMINI-1	356	1 (0,3 ^c)	358	0 (0)	3,02 [0,12; 73,81]; 0,499
GEMINI-2	360	2 (0,6 ^c)	359	0 (0)	6,98 [0,36; 134,66]; 0,198
Gesamt					4,74 [0,54; 41,59]; 0,160
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
GEMINI-1	356	4 (1)	358	2 (0,6 ^c)	1,97 [0,37; 10,60]; 0,430
GEMINI-2	360	3 (0,8 ^c)	359	1 (0,3 ^c)	2,91 [0,30; 27,88]; 0,355
Gesamt					2,26 [0,59; 8,71]; 0,235
virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^d					
GEMINI-1	356	300 (84)	358	320 (89)	0,95 [0,90; 1,01]; 0,091
GEMINI-2	360	316 (88)	359	322 (90)	0,98 [0,93; 1,03]; 0,489
Gesamt					0,96 [0,93; 1,00]; 0,055
Effektmodifikation zum Endpunkt virologisches Ansprechen durch Baseline CD4+ Zellzahl/mm ³					
GEMINI-1					
≤ 200	31	20 (65)	29	26 (90)	0,74 [0,56; 0,99]; 0,045
> 200	325	280 (86)	329	294 (89)	0,96 [0,91; 1,02]; 0,217
GEMINI-2					
≤ 200	32	23 (72)	26	22 (85)	0,85 [0,65; 1,12]; 0,249
> 200	328	293 (89)	333	300 (90)	0,99 [0,94; 1,04]; 0,619
Gesamt					
≤ 200					Interaktion: 0,045 ^d 0,80 [0,65; 0,97] ^d ; 0,023 ^d
> 200					0,98 [0,94; 1,01] ^d ; 0,222 ^d
virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^d					
GEMINI-1	356	11 (3)	358	5 (1)	2,19 [0,77; 6,20]; 0,139
GEMINI-2	360	11 (3)	359	9 (3)	1,22 [0,51; 2,91]; 0,655
Gesamt					1,55 [0,80; 3,02]; 0,198

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-55) sowie den dazugehörigen Addenda (A19-102, A19-103) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC			DTG + TDF/FTC			DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ⁱ)							
GEMINI-1	k.A.	87,4 (11,61)	3,2 (11,80)	k.A.	84,6 (13,93)	3,2 (14,18)	1,7 [0,2; 3,2]; 0,027 ^l
GEMINI-2	k.A.	85,6 (12,41)	4,4 (11,16)	k.A.	85,7 (12,89)	5,0 (12,84)	-0,7 [-2,1; 0,7]; 0,318 ^j
Gesamt	Heterogenität: Q = 5,0; df = 1; p = 0,025; I ² = 80,0 % ^k						
CD4-Zellzahl/mm ³							
GEMINI-1	356	464,2 (222,5)	264,1 (203,0)	358	453,6 (195,6)	254,3 (207,1)	10,85 [-20,70; 42,40]; 0,500 ^k
GEMINI-2	360	459,8 (216,2)	268,3 (195,6)	359	469,0 (229,2)	265,3 (207,6)	7,40 [-23,17; 37,97]; 0,635 ^k
Gesamt	6,71 [-12,59; 26,02]; 0,496 ⁹						

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
GEMINI-1	Endpunkt nicht erhoben				
GEMINI-2	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
GEMINI-1	356	299 (84)	358	309 (86)	—
GEMINI-2	360	292 (81)	359	300 (84)	—
SUEs ^e					
GEMINI-1	356	30 (8)	358	30 (8)	1,00 [0,62; 1,63]; 0,984
GEMINI-2	360	32 (9)	359	37 (10)	0,87 [0,55; 1,36]; 0,543
Gesamt	0,93 [0,67; 1,29]; 0,660				
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)					
GEMINI-1	356	32 (9)	358	30 (8)	1,08 [0,67; 1,73]; 0,762
GEMINI-2	360	33 (9)	359	41 (11)	0,81 [0,52; 1,24]; 0,329
Gesamt	0,92 [0,67; 1,74]; 0,627				

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
Abbruch wegen UEs					
GEMINI-1	356	14 (4)	358	11 (3)	1,28 [0,59; 2,78]; 0,531
GEMINI-2	360	10 (3)	359	12 (3)	0,85 [0,37; 1,93]; 0,692
Gesamt					1,06 [0,60; 1,86]; 0,848
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
GEMINI-1	356	131 (37)	358	141 (39)	0,93 [0,77; 1,13]; 0,474
GEMINI-2	360	123 (34)	359	139 (39)	0,88 [0,72; 1,07]; 0,190
Gesamt					0,91 [0,79; 1,13]; 0,158
Übelkeit (PT)					
GEMINI-1	356	13 (4)	358	32 (9)	0,41 [0,22; 0,77]; 0,005
GEMINI-2	360	16 (4)	359	26 (7)	0,61 [0,34; 1,12]; 0,114
Gesamt					0,50 [0,33; 0,78]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
GEMINI-1	356	70 (20)	358	61 (17)	1,17 [0,86; 1,59]; 0,329
GEMINI-2	360	57 (16)	359	65 (18)	0,87 [0,63; 1,21]; 0,414
Gesamt					1,02 [0,81; 1,27]; 0,876
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
GEMINI-1	356	68 (19)	358	83 (23)	0,83 [0,62; 1,10]; 0,187
GEMINI-2	360	60 (17)	359	77 (21)	0,77 [0,57; 1,05]; 0,095
Gesamt					0,80 [0,65; 0,99]; 0,038
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
GEMINI-1	356	75 (21)	358	77 (22)	0,98 [0,74; 1,30]; 0,903
GEMINI-2	360	49 (14)	359	61 (17)	0,80 [0,57; 1,13]; 0,213
Gesamt					0,90 [0,73; 1,12]; 0,357
Nasopharyngitis (PT)					
GEMINI-1	356	40 (11)	358	53 (15)	0,76 [0,52; 1,11] ^f ; k. A.
GEMINI-2	360	31 (9)	359	61 (17)	0,51 [0,34; 0,76] ^f ; k. A.
Gesamt					0,62 [0,47; 0,82]; < 0,001 ^g
Arthralgie (PT)					
GEMINI-1	356	5 (1)	358	18 (5)	0,28 [0,10; 0,74] ^f ; k. A.
GEMINI-2	360	15 (4)	359	20 (6)	0,75 [0,39; 1,44] ^f ; k. A.
Gesamt					0,53 [0,31; 0,89]; 0,018 ^g
a) sofern nicht anders angegeben, Modellierung unklar, adjustiert wird für CD4+-Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 Zellen/mm ³) und Viruslast ($\leq 100\,000$ vs. $> 100\,000$ Kopien/ml) jeweils zu Baseline; Teststatistik unklar b) sofern nicht anders angegeben, Gesamteffekt: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz) c) eigene Berechnung d) Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus e) ohne tödliche SUEs f) eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) g) eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz, Mantel-Haenszel) h) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der					

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.					
i) höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für DTG/3TC					
j) MMRM-LOCF-Auswertung; MMRM adjustiert für Behandlung, Visite, Baseline Plasma HIV-1 RNA, Baseline CD4+-Zellzahl, Baseline EQ-5D VAS, sowie Interaktionen zwischen Behandlung und Visite, Baseline EQ-5D VAS und Visite					
k) MMRM adjustiert für Behandlung, Visite, Baseline Plasma-HIV-1 RNA, Baseline CD4+-Zellzahl, sowie Interaktionen zwischen Behandlung und Visite, Baseline CD4+-Zellzahl und Visite					
Abkürzungen: 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4+: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechnet; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

RCT ASPIRE (Dolutegravir/Lamivudin (DTG+3TC) vs. Fortführen der bisherigen ART; 48 Wochen)

Studie ASPIRE Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichs- therapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
Mortalität							
Gesamtmortalität	44	0 (0)	45	0 (0)	—		
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	k. A.						
virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^d	44	40 (91)	45	40 (89)	1,02 [0,89; 1,18]; 0,752		
virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^d	k. A.						
Studie ASPIRE Endpunkt- kategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichstherapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a Gruppen- unterschied; p-Wert		
	N ^b	Werte Studien- beginn Median [Q1; Q3]	Änderung Studien- ende Median [Q1; Q3]	N ^b		Werte Studien- beginn Median [Q1; Q3]	Änderung Studien- ende Median [Q1; Q3]
Morbidität							
CD4+- Zellzahl/mm ³	40	694 [533; 1034]	39 [-71; 188]	43	646 [380; 819]	28 [-36; 83]	k. A.; 0,866

Studie ASPIRE Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichs- therapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Studie ASPIRE	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	k. A.				
SUEs	44	1 (2)	45	2 (4)	0,51 [0,05; 5,44]; 0,578
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	Daten nicht verwertbar ⁱ				
Abbruch wegen UEs	44	1 (2)	45	0 (0)	3,07 [0,13; 73,31]; 0,489
spezifische UEs	k. A.				

RCT TANGO (Dolutegravir/Lamivudin (DTG+3TC) vs. Fortführen der bisherigen ART; 48 Wochen)

Studie TANGO Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichs- therapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% ^b)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% ^b)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
Mortalität							
Gesamtmortalität	369	1 (0,3)	371	0 (0,0)	3,02 [0,12; 73,80]; 0,499		
Morbidität							
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)	369	1 (0,3)	372	0 (0,0)	5,03 [0,24; 104,35]; 0,160 ^c		
virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^d	369	344 (93,0)	372	346 (93,0)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,790		
virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^d	369	1 (0,3)	372	2 (0,5)	0,51 [0,05; 5,62]; 0,584		
Studie TANGO Endpunkt- kategorie Endpunkt	DTG + 3TC			Vergleichstherapie ^a			DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^f	k.A.	87,5 (11,32)	1,1 (0,52) ^g	k.A.	87,5 (12,21)	1,7 (0,43) ^g	-0,5 [-1,9; 0,8]; 0,414 ^g
CD4+- Zellzahl/mm ³	369	702,0 (289,2)	23,96 (9,09) ^h	372	726,0 (273,5)	0,27 (9,08) ^h	23,68 [-1,57; 48,94]; 0,066 ^h

Studie TANGO Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichs- therapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichs- therapie ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Studie TANGO	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	369	295 (79,9)	371	292 (78,7)	–
SUEs	369	20 (5,4)	371	16 (4,3)	1,26 [0,66; 2,39]; 0,480
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	369	22 (6,0)	371	21 (5,7)	1,05 [0,59; 1,88]; 0,860
Abbruch wegen UEs	369	13 (3,5)	371	2 (0,5)	6,54 [1,49; 28,80]; 0,013
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	369	92 (24,9)	371	80 (21,6)	1,15 [0,89; 1,50]; 0,289
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	369	40 (10,8)	371	41 (11,1)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,936
Erkrankungen des Ner- vensystems (SOC)	369	49 (13,3)	371	43 (11,6)	1,15 [0,78; 1,68]; 0,485
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	369	50 (13,6)	371	37 (10,0)	1,35 [0,90; 2,01]; 0,144
Ermüdung (PT)	369	20 (5,4)	371	3 (0,8)	6,70 [2,01; 22,36]; < 0,001 ^c
Jahreszeitbedingte Allergie (PT)	369	12 (3,3)	371	3 (0,8)	4,02 [1,14; 14,13]; 0,019 ^c
<p>a) Fortführung der bestehenden Therapie b) eigene Berechnung c) eigene Berechnung: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) d) Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus e) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. f) Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für DTG/3TC. g) MMRM-LOCF-Auswertung der ITT-Population h) MMRM-Auswertung der ITT-Population i) Aufgrund möglicher Mehrfachnennungen pro Patientin bzw. pro Patient sind Daten nicht verwertbar.</p> <p>Abkürzungen: 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; HIV 1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.
ca. 4.400 – 9.700 Patienten
- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.
ca. 47.500 – 51.500 Patienten
- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.
ca. 10 Patienten
- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.
ca. 150 – 170 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 Dovato® (Wirkstoff: Dolutegravir/Lamivudin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9.637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	11.857,43 €
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofoviralfenamid	14.501,13 €
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil	9.200,27 €
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	9.937,00 €
Rilpivirin + Emtricitabin / Tenofoviralfenamid	10.382,14 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	5.081,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9.637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2.085,55 € - 19.805,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9.637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	11.857,43 €
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofoviralfenamid	14.501,13 €
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	9.937,00 €
Rilpivirin + Emtricitabin / Tenofoviralfenamid	10.382,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin) angegeben.

- d) Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9.637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2.085,55 € - 19.805,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 13. März 2020
BANz AT 13.03.2020 B3
Seite 1 von 11

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 6. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 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 6. Februar 2020 (BANz AT 04.03.2020 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Dolutegravir/Lamivudin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Juli 2019):

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Therapie-naive erwachsene HIV-1-Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen,

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber Dolutegravir + Tenofovir-disoproxil/Emtricitabin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Therapie-erfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der Fortführung der bestehenden antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Therapie-naive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen,

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofovir-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofovir-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus



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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

RCTs GEMINI-1 und GEMINI-2 (Dolutegravir/Lamivudin (DTG+3TC) vs. Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (DTG + TDF/FTC); 96 Wochen)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
Mortalität					
Gesamt mortalität					
GEMINI-1	356	1 (0,3 ^c)	358	0 (0)	3,02 [0,12; 73,81]; 0,499
GEMINI-2	360	2 (0,6 ^c)	359	0 (0)	6,98 [0,36; 134,66]; 0,198
Gesamt					4,74 [0,54; 41,59]; 0,160
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
GEMINI-1	356	4 (1)	358	2 (0,6 ^c)	1,97 [0,37; 10,60]; 0,430
GEMINI-2	360	3 (0,8 ^c)	359	1 (0,3 ^c)	2,91 [0,30; 27,88]; 0,355
Gesamt					2,26 [0,59; 8,71]; 0,235
virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)^d					
GEMINI-1	356	300 (84)	358	320 (89)	0,95 [0,90; 1,01]; 0,091
GEMINI-2	360	316 (88)	359	322 (90)	0,98 [0,93; 1,03]; 0,489
Gesamt					0,96 [0,93; 1,00]; 0,055
Effektmodifikation zum Endpunkt virologisches Ansprechen durch Baseline CD4+ Zellzahl/mm³					
GEMINI-1					
≤ 200	31	20 (65)	29	26 (90)	0,74 [0,56; 0,99]; 0,045
> 200	325	280 (86)	329	294 (89)	0,96 [0,91; 1,02]; 0,217



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
GEMINI-2					
≤ 200	32	23 (72)	26	22 (85)	0,85 [0,65; 1,12]; 0,249
> 200	328	293 (89)	333	300 (90)	0,99 [0,94; 1,04]; 0,619
Gesamt					Interaktion: 0,045 ^d
≤ 200					0,80 [0,65; 0,97] ^d ; 0,023 ^d
> 200					0,98 [0,94; 1,01] ^d ; 0,222 ^d

virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml)^d

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
GEMINI-1	356	11 (3)	358	5 (1)	2,19 [0,77; 6,20]; 0,139		
GEMINI-2	360	11 (3)	359	9 (3)	1,22 [0,51; 2,91]; 0,655		
Gesamt					1,55 [0,80; 3,02]; 0,198		

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC			DTG + TDF/FTC			DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)ⁱ

GEMINI-1	k. A.	87,4 (11,61)	3,2 (11,80)	k. A.	84,6 (13,93)	3,2 (14,18)	1,7 [0,2; 3,2]; 0,027 ^j
GEMINI-2	k. A.	85,6 (12,41)	4,4 (11,16)	k. A.	85,7 (12,89)	5,0 (12,84)	-0,7 [-2,1; 0,7]; 0,318 ⁱ
Gesamt							
Heterogenität: Q = 5,0; df = 1; p = 0,025; I ² = 80,0 % ^k							

CD4-Zellzahl/mm³

GEMINI-1	356	464,2 (222,5)	264,1 (203,0)	358	453,6 (195,6)	254,3 (207,1)	10,85 [-20,70; 42,40]; 0,500 ^k
GEMINI-2	360	459,8 (216,2)	268,3 (195,6)	359	469,0 (229,2)	265,3 (207,6)	7,40 [-23,17; 37,97]; 0,635 ^k
Gesamt							6,71 [-12,59; 26,02]; 0,496 ^g

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

GEMINI-1	Endpunkt nicht erhoben				
GEMINI-2	Endpunkt nicht erhoben				



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
GEMINI-1	356	299 (84)	358	309 (86)	—
GEMINI-2	360	292 (81)	359	300 (84)	—
SUEs^c					
GEMINI-1	356	30 (8)	358	30 (8)	1,00 [0,62; 1,63]; 0,984
GEMINI-2	360	32 (9)	359	37 (10)	0,87 [0,55; 1,36]; 0,543
Gesamt					0,93 [0,67; 1,29]; 0,660
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)					
GEMINI-1	356	32 (9)	358	30 (8)	1,08 [0,67; 1,73]; 0,762
GEMINI-2	360	33 (9)	359	41 (11)	0,81 [0,52; 1,24]; 0,329
Gesamt					0,92 [0,67; 1,74]; 0,627
Abbruch wegen UEs					
GEMINI-1	356	14 (4)	358	11 (3)	1,28 [0,59; 2,78]; 0,531
GEMINI-2	360	10 (3)	359	12 (3)	0,85 [0,37; 1,93]; 0,692
Gesamt					1,06 [0,60; 1,86]; 0,848
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
GEMINI-1	356	131 (37)	358	141 (39)	0,93 [0,77; 1,13]; 0,474
GEMINI-2	360	123 (34)	359	139 (39)	0,88 [0,72; 1,07]; 0,190
Gesamt					0,91 [0,79; 1,13]; 0,158
Übelkeit (PT)					
GEMINI-1	356	13 (4)	358	32 (9)	0,41 [0,22; 0,77]; 0,005
GEMINI-2	360	16 (4)	359	26 (7)	0,61 [0,34; 1,12]; 0,114
Gesamt					0,50 [0,33; 0,78]; 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
GEMINI-1	356	70 (20)	358	61 (17)	1,17 [0,86; 1,59]; 0,329



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	DTG + 3TC		DTG + TDF/FTC		DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}
GEMINI-2	360	57 (16)	359	65 (18)	0,87 [0,63; 1,21]; 0,414
Gesamt					1,02 [0,81; 1,27]; 0,876
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
GEMINI-1	356	68 (19)	358	83 (23)	0,83 [0,62; 1,10]; 0,187
GEMINI-2	360	60 (17)	359	77 (21)	0,77 [0,57; 1,05]; 0,095
Gesamt					0,80 [0,65; 0,99]; 0,038
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
GEMINI-1	356	75 (21)	358	77 (22)	0,98 [0,74; 1,30]; 0,903
GEMINI-2	360	49 (14)	359	61 (17)	0,80 [0,57; 1,13]; 0,213
Gesamt					0,90 [0,73; 1,12]; 0,357
Nasopharyngitis (PT)					
GEMINI-1	356	40 (11)	358	53 (15)	0,76 [0,52; 1,11] ^f ; k. A.
GEMINI-2	360	31 (9)	359	61 (17)	0,51 [0,34; 0,76] ^f ; k. A.
Gesamt					0,62 [0,47; 0,82]; < 0,001 ^g
Arthralgie (PT)					
GEMINI-1	356	5 (1)	358	18 (5)	0,28 [0,10; 0,74] ^f ; k. A.
GEMINI-2	360	15 (4)	359	20 (6)	0,75 [0,39; 1,44] ^f ; k. A.
Gesamt					0,53 [0,31; 0,89]; 0,018 ^g

a: sofern nicht anders angegeben, Modellierung unklar, adjustiert wird für CD4+-Zellzahl (≤ 200 vs. > 200 Zellen/ mm^3) und Viruslast ($\leq 100\,000$ vs. $> 100\,000$ Kopien/ml) jeweils zu Baseline; Teststatistik unklar

b: sofern nicht anders angegeben, Gesamteffekt: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz)

c: eigene Berechnung

d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus

e: ohne tödliche SUEs

f: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)

g: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz, Mantel-Haenszel)

h: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

i: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für DTG/3TC

j: MMRM-LOCF-Auswertung; MMRM adjustiert für Behandlung, Visite, Baseline Plasma HIV-1 RNA, Baseline CD4+-Zellzahl, Baseline EQ-5D VAS, sowie Interaktionen zwischen Behandlung und Visite, Baseline EQ-5D VAS und Visite

k: MMRM adjustiert für Behandlung, Visite, Baseline Plasma-HIV-1 RNA, Baseline CD4+-Zellzahl, sowie Interaktionen zwischen Behandlung und Visite, Baseline EQ-5D VAS und Visite



Abkürzungen: 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CD4+: Cluster-of-Differentiation-4-positiv; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechnet; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofovir-disoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

RCT ASPIRE (Dolutegravir/Lamivudin (DTG+3TC) vs. Fortführen der bisherigen ART; 48 Wochen)

Studie ASPIRE Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichstherapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

Mortalität

Gesamt mortalität	44	0 (0)	45	0 (0)	—
-------------------	----	-------	----	-------	---

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)	k. A.				
virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^d	44	40 (91)	45	40 (89)	1,02 [0,89; 1,18]; 0,752
virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^d	k. A.				

Studie ASPIRE Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC			Vergleichstherapie ^a			DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a
	N ^b	Werte Studien- beginn Median [Q1; Q3]	Änderung Studien- ende Median [Q1; Q3]	N ^b	Werte Studien- beginn Median [Q1; Q3]	Änderung Studien- ende Median [Q1; Q3]	Gruppenunterschied p-Wert

Morbidität

CD4+-Zellzahl/mm ³	40	694 [533; 1034]	39 [-71; 188]	43	646 [380; 819]	28 [-36; 83]	k. A.; 0,866
-------------------------------	----	-----------------------	---------------------	----	----------------------	--------------------	-----------------



Studie ASPIRE Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichstherapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie ASPIRE	Endpunkt nicht erhoben				
---------------	------------------------	--	--	--	--

Nebenwirkungen

UEs (ergänzend dargestellt)	k. A.				
SUEs	44	1 (2)	45	2 (4)	0,51 [0,05; 5,44]; 0,578
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	Daten nicht verwertbar ^l				
Abbruch wegen UEs	44	1 (2)	45	0 (0)	3,07 [0,13; 73,31]; 0,489
spezifische UEs	k. A.				

RCT TANGO (Dolutegravir/Lamivudin (DTG+3TC) vs. Fortführen der bisherigen ART; 48 Wochen)

Studie TANGO Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichstherapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	RR [95 %-KI]; p-Wert

Mortalität

Gesamtmortalität	369	1 (0,3)	371	0 (0,0)	3,02 [0,12; 73,80]; 0,499
------------------	-----	---------	-----	---------	------------------------------

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Stadium 3)	369	1 (0,3)	372	0 (0,0)	5,03 [0,24; 104,35]; 0,160 ^c
virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ^d	369	344 (93,0)	372	346 (93,0)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,790
virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^d	369	1 (0,3)	372	2 (0,5)	0,51 [0,05; 5,62]; 0,584

Studie TANGO Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC			Vergleichstherapie ^a			DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 48 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	k. A.	87,5 (11,32)	1,1 (0,52) ^g	k. A.	87,5 (12,21)	1,7 (0,43) ^g	-0,5 [-1,9; 0,8]; 0,414 ^g
CD4+-Zellzahl/mm ³	369	702,0 (289,2)	23,96 (9,09) ^h	372	726,0 (273,5)	0,27 (9,08) ^h	23,68 [-1,57; 48,94]; 0,066 ^h

Studie TANGO Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichstherapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie TANGO	Endpunkt nicht erhoben				
--------------	------------------------	--	--	--	--



Studie TANGO Endpunktkategorie Endpunkt	DTG + 3TC		Vergleichstherapie ^a		DTG + 3TC vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	369	295 (79,9)	371	292 (78,7)	–
SUEs	369	20 (5,4)	371	16 (4,3)	1,26 [0,66; 2,39]; 0,480
schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4)	369	22 (6,0)	371	21 (5,7)	1,05 [0,59; 1,88]; 0,860
Abbruch wegen UEs	369	13 (3,5)	371	2 (0,5)	6,54 [1,49; 28,80]; 0,013
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	369	92 (24,9)	371	80 (21,6)	1,15 [0,89; 1,50]; 0,289
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	369	40 (10,8)	371	41 (11,1)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,936
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	369	49 (13,3)	371	43 (11,6)	1,15 [0,78; 1,68]; 0,485
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	369	50 (13,6)	371	37 (10,0)	1,35 [0,90; 2,01]; 0,144
Ermüdung (PT)	369	20 (5,4)	371	3 (0,8)	6,70 [2,01; 22,36]; < 0,001 ^c
Jahreszeitbedingte Allergie (PT)	369	12 (3,3)	371	3 (0,8)	4,02 [1,14; 14,13]; 0,019 ^c

a: Fortführung der bestehenden Therapie

b: eigene Berechnung

c: eigene Berechnung: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus

e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

f: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für DTG/3TC.

g: MMRM-LOCF-Auswertung der ITT-Population

h: MMRM-Auswertung der ITT-Population

i: Aufgrund möglicher Mehrfachnennungen pro Patientin bzw. pro Patient sind Daten nicht verwertbar.

Abkürzungen: 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DAIDS: Division of AIDS; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; HIV 1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.



Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor.

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.
ca. 4 400 bis 9 700 Patienten
- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.
ca. 47 500 bis 51 500 Patienten
- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.



d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

ca. 150 bis 170 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 Dovato® (Wirkstoff: Dolutegravir/Lamivudin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9 637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	11 857,43 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	14 501,13 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	9 200,27 €
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	9 937,00 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	10 382,14 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	5 081,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9 637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2 085,55 € – 19 805,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9 637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	11 857,43 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	14 501,13 €
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	9 937,00 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	10 382,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

² Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovir-



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Lamivudin	9 637,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2 085,55 € – 19 805,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss ist am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2020 in Kraft getreten.

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

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. Juli 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Dolutegravir/Lamivudin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Die beiden vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 16. Januar 2020 und am 22. Januar 2020 übermittelt.

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

1.2 Nutzenbewertung

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

1.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

1.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Lamivudin - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Lamivudin

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-08-01-D-465)

Modul 1

(PDF 582,84 kB)

Modul 2

(PDF 565,33 kB)

Modul 3

(PDF 1,45 MB)

Modul 4

(PDF 4,33 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dolutegravir/Lamivudin (Dovato®)

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immun-defizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/477/>

01.11.2019 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Lamivudin - Gemeinsamer Bundesausschuss

- 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, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

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.

c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

- 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

d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

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: Januar 2019

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 01.11.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 815,15 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellunghnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2019
 - Mündliche Anhörung: 09.12.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2019 **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 155,50 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 **22.11.2019** 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 - Dolutegravir/Lamivudin - 2019-08-01-D-465*). 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 09.12.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2019 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 Februar 2020). 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 09.12.2019 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoffkombination Dolutegravir/Lamivudin

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
ViiV Healthcare GmbH	20.11.2019
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)	18.11.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.11.2019
Gilead Sciences GmbH	22.11.2019
Deutsche AIDS-Gesellschaft DAIG e.V.	22.11.2019

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
ViiV Healthcare GmbH						
Walli, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Banik, Hr. Dr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Dymek, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bode, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Dach, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Steck, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH						
Dransfeld, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Finzsch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche AIDS-Gesellschaft DAIG e.V.						
Stellbrink, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der ViiV Healthcare

Datum	20.11.2019
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Lamivudin (Dovato)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Nutzenbewertung zu Dolutegravir/Lamivudin hat das IQWiG für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer HIV-1 Infektion einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt (1). Dahingehend besteht Übereinstimmung mit der Einschätzung von ViiV Healthcare, die im Nutzendossier für diese Patientenpopulation ebenfalls einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für Dolutegravir/Lamivudin hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit abgeleitet hatte (2).</p> <p>Hinsichtlich der Teilpopulation vorbehandelter Erwachsener mit oder ohne medizinischer Umstellindikation hat das IQWiG jeweils einen Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft, worin ebenfalls Übereinstimmung mit der Einschätzung von ViiV Healthcare im Nutzendossier besteht.</p> <p>Seit der Einreichung des Nutzendossiers liegt weitere Evidenz zu diesen beiden Teilpopulationen vor.</p> <p>Für die Bewertung der Teilpopulation der nicht vorbehandelten Erwachsenen liegen nun 96-Wochen-Daten der beiden Zulassungsstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 vor (klinischer Studienbericht vom 23.09.2019) (3, 4). Diese Daten werden mit dieser Stellungnahme entsprechend der Anforderungen für die Darstellungen in Modul 4 ausführlich dargestellt (5, 6) und zur Nutzenbewertung nachgereicht (7). ViiV Healthcare bewertet die 96-Wochen-Daten insgesamt als Bestätigung des Zusatznutzens basierend auf den eigenen Einschätzungen und der Nutzenbewertung des IQWiG der GEMINI 48-Wochen-Daten.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu a) therapienaive Erwachsene:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen (≥ 18 Jahre) werden in der Regel die Ergebnisse der Metaanalyse der beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 herangezogen.</p> <p>Bei der Dossiereinreichung lagen für beide Studien Daten zu Woche 48 vor, im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zu Woche 96 für beide Studien ein. Für die Nutzenbewertung ist die Auswertung im Addendum des IQWiGs des Datenschnitts zu Woche 96 maßgeblich.</p>

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Teilpopulation vorbehandelter erwachsener Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation sind nunmehr die 48-Wochen-Daten aus der Zulassungsstudie TANGO verfügbar (klinischer Studienbericht vom 25.09.2019) (8). Auch diese zusätzliche Evidenz wird mit dieser Stellungnahme entsprechend der Anforderungen für die Darstellungen in Modul 4 ausführlich dargestellt (9) und zur Nutzenbewertung nachgereicht (10). Damit entspricht ViiV Healthcare der Anforderung des G-BA zur Vorlage dieser Daten aus dem Beratungsgespräch zu dem Arzneimittel Dolutegravir/Lamivudin (11).</p> <p>Aus Sicht von ViiV Healthcare bestätigt sich für die vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation die Einschätzung, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Die aus dieser erweiterten Evidenzbasis abgeleitete Einschätzung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Lamivudin wird nachfolgend getrennt nach den relevanten Teilpopulationen unter den spezifischen Aspekten der Stellungnahme weiter ausgeführt.</p>	<p>zu b) therapieerfahrene Erwachsene:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zwei offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien ASPIRE im Dossier und die Studie TANGO vorgelegt.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie TANGO wurden vom pharmazeutischen Unternehmer erst mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ASPIRE und TANGO wurde nicht vorgelegt, obwohl diese grundsätzlich möglich gewesen wäre. Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien separat betrachtet.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34/35	<p>Anmerkung: Verfügbarkeit zusätzlicher Evidenz für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</p> <p>ViiV Healthcare interpretiert die neu verfügbaren 96-Wochen-Daten aus GEMINI-1 und -2 als Bestätigung der Aussagen zum Zusatznutzen nach 48 Wochen.</p> <p>Der signifikant positive Effekt für „Übelkeit“ bestätigt sich nach 96 Wochen Behandlungsdauer (Effektschätzer aus der Meta-Analyse mit festen Effekten über beide GEMINI-Studien RR = 0,50, 95%-Konfidenzintervall [0,33 - 0,78], p = 0,002) (12). Daraus ergibt sich bei Anwendung der vom IQWiG herangezogenen Schwellenwerte nach 96 Wochen ein „Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen“.</p> <p>Zusätzlich zeigen sich signifikant positive Effekte für weitere Verträglichkeitsendpunkte, die die Vorteile von Dovato in dieser Patientenpopulation unterstützen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der signifikant positive Effekt für „Schlaflosigkeit“ bestätigt sich nach der Behandlungsdauer von 96 Wochen (Effektschätzer aus der Meta-Analyse mit festen Effekten über 	<p>Bei den spezifischen UEs zeigte sich in den Endpunkten Nasopharyngitis (PT), Arthralgie (PT) und Übelkeit (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Es handelte sich insgesamt um nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse.</p>

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beide GEMINI-Studien RR = 0,61, 95%-Konfidenzintervall [0,40 - 0,92], p = 0,018) (13).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ebenfalls zeigt sich wie bereits zu Woche 48 auch zu Woche 96 hinsichtlich medikamentenassoziierter unerwünschter Ereignisse, d.h. der unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil für Dolutegravir+Lamivudin mit 20% im Vergleich zu Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil mit 25% (relatives Risiko (RR) = 0,78, 95%- Konfidenzintervall [0,64, 0,95]) (14). • Zudem zeigt sich nach 96 Wochen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der Kategorie „Erkrankungen des Nervensystems“ ein nunmehr statistisch signifikanter Vorteil für Dolutegravir+Lamivudin (relatives Risiko (RR) = 0,80, 95%-Konfidenzintervall [0,65 - 0,99], p = 0,038). Dieser Effekt erreichte zu Woche 48 noch nicht die statistische Signifikanz (RR = 0,82, 95%-Konfidenzintervall [0,65 - 1,04], p = 0,099). 	<p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.</p> <p>Für die weiteren spezifischen UEs zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ViiV Healthcare bewertet die neu verfügbaren und hier vorgelegten Daten bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten über 96 Wochen insgesamt als Bestätigung des Zusatznutzens basierend auf den eigenen Einschätzungen und der Nutzenbewertung des IQWiG der GEMINI 48-Wochen-Daten.</p> <p>Hinsichtlich der Verträglichkeit bestätigt sich der Beleg für einen Zusatznutzen zugunsten von Dolutegravir/Lamivudin hinsichtlich der Vermeidung von nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>ViiV Healthcare bittet um die nachträgliche Bewertung der hiermit vorgelegten Daten aus den beiden Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 (sowie der meta-analytischen Auswertung dieser beiden Studien) für erwachsene nicht vorbehandelte Patienten über 96 Wochen Behandlungsdauer. Die Einschätzung zum Zusatznutzen bleibt bestehen.</p>	<p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für die Endpunkte SUE, schwere UEs und Abbruch wegen UEs in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Auf Ebene einzelner spezifischer UEs (Nasopharyngitis, Arthralgie, Übelkeit) lässt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/3TC feststellen. Es handelte sich insgesamt um nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse. Dieser Vorteil wird unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt und führt deshalb nicht zu einer Ableitung eines Zusatznutzens.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich demnach in der Gesamtschau keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.</p> <p>Bei der Dossiereinreichung lagen für beide Studien Daten zu Woche 48 vor, im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zu Woche 96 für beide Studien ein. Für die Nutzenbewertung ist die Auswertung im Addendum des IQWiGs des Datenschnitts zu Woche 96 maßgeblich.</p>

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. 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. 52	<p>Anmerkung: Verfügbarkeit zusätzlicher Evidenz für vorbehandelte erwachsene Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation</p> <p>ViiV Healthcare interpretiert die neu verfügbaren 48-Wochen-Daten aus TANGO als Bestätigung der Aussagen zum Zusatznutzen. ViiV Healthcare sieht weiterhin einen Zusatznutzen für die Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation als nicht belegt an.</p> <p>Bei der Studie TANGO handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie mit virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen über 144 Wochen. In der Studie wurde Dolutegravir/Lamivudin mit einer Fortführung der bisherigen Therapie verglichen, um zu zeigen, dass unter Dolutegravir/Lamivudin die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression gegeben ist. Insgesamt 741 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer Behandlung mit Dolutegravir/Lamivudin (N = 369) oder der Fortführung ihrer bestehenden antiretroviralen Therapie (N = 372) zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten der TANGO-Studie werden daher der Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation zugerechnet.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zwei offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien ASPIRE im Dossier und die Studie TANGO vorgelegt.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie TANGO wurden vom pharmazeutischen Unternehmer erst mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ASPIRE und TANGO wurde nicht vorgelegt, obwohl diese grundsätzlich möglich gewesen wäre. Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien separat betrachtet.</p> <p>Die Ausführungen zur Studie TANGO werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Einschätzung, den Zusatznutzen als nicht belegt anzusehen, beruht auf zwei Aspekten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Umstellung von Patienten ohne Umstellungsindikation in TANGO spiegelt nicht die Versorgungsrealität wider. <p>In der klinischen Praxis wird die Therapie von virologisch stabil laufenden Patienten nur dann umgestellt, wenn ein medizinischer Grund für einen Therapiewechsel vorliegt.</p> <p>Die Begründung für den Einschluss von Patienten ohne Umstellungsindikation in TANGO ist wie folgt:</p>	<p>In der Gesamtschau liegen für Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien ASPIRE und TANGO Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Insgesamt ist fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. 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>1. Das oberste Ziel bei einer Umstellung der Therapie von virologisch stabil laufenden Patienten ist die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression. Um dies für Dovato zu zeigen und die Zulassung für vorbehandelte Patienten in den USA zu erlangen wurde das von der FDA geforderte Design in der TANGO Studie umgesetzt: „Switch trials enroll patients fully suppressed on an initial regimen and randomize them to either continue their current regimen or to change [...] to a new drug(s).“ (15)</p> <p>2. Die geforderte Fortführung der Therapie im Vergleichsarm bedingte den Einschluss von Patienten ohne Umstellungsindikation in TANGO.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das offene Studiendesign und der Vergleich gegenüber einer fortgeführten, stabil laufenden Therapie führt zu einer Verzerrung bestimmter subjektiv erhobener Verträglichkeitsendpunkte („unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führen“ und „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“). <p>In der TANGO-Studie hatten 87 % der auf Dolutegravir/Lamivudin randomisierten Patienten bisher noch keinen der beiden Wirkstoffe jemals erhalten und für 100 % der Patienten war diese Wirkstoffkombination neu. Im</p>	<p>In der Studie ASPIRE zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) liegen aufgrund möglicher Mehrfachnennung keine verwertbaren Daten vor. Für den Endpunkt spezifische UEs liegen keine Ergebnisse vor.</p> <p>In der Studie TANGO zeigte sich für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die</p>

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. 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>Vergleichsarm hingegen führten die Patienten ihre bereits seit im Median ca. 1,5 Jahre stabil laufende TAF-basierte ART unverändert fort.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns ist es daher naheliegend, dass die Beobachtung der neuen Therapie mit Dolutegravir/Lamivudin gerade hinsichtlich unerwünschter Ereignisse besonders aufmerksam erfolgt und im Sinne der Patientensicherheit unerwünschte Ereignisse vermehrt gemeldet werden. Vor diesem Hintergrund wurden die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch führten“ sowie alle dargestellten „unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48“ als mit hohem Verzerrungspotential behaftet eingestuft (10). Diese Einstufung wurde auch vom IQWiG bei der Bewertung der im Modul 4 des Nutzendossiers zu Dolutegravir/Lamivudin bisher dargestellten Studie ASPIRE (1) sowie auch in früheren Bewertungen offener Switch-Studien im Indikationsgebiet vorgenommen (16, 17).</p> <p>Zusammenfassend schätzt ViiV Healthcare in der Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation einen Zusatznutzen als nicht belegt ein. Damit ändert sich an der bisherigen Bewertung auch nach Verfügbarkeit der Studie TANGO mit Daten über 48 Wochen Behandlungsdauer nichts.</p>	<p>Endpunkte Abbruch wegen UEs, Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/3TC. Die aufgetretenen Ereignisse wurden überwiegend als nicht schwerwiegend eingestuft.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: *ViiV Healthcare*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. 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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>ViiV Healthcare bittet um die nachträgliche Bewertung der hiermit vorgelegten Daten der TANGO-Studie für erwachsene vorbehandelte Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation über 48 Wochen Behandlungsdauer.</p>	<p>Da die Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie TANGO wurden vom pharmazeutischen Unternehmer erst mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ASPIRE und TANGO wurde nicht vorgelegt, obwohl diese grundsätzlich möglich gewesen wäre. Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien separat betrachtet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Dolutegravir/Lamivudin (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A19-55, Version 1.0. 2019.
2. ViiV Healthcare GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dolutegravir/Lamivudin (Dovato) - Modul 1. 2019.
3. ViiV Healthcare. Clinical study report: A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected treatment-naive adults - Week 96 (GEMINI-1). 2019.
4. ViiV Healthcare. Clinical study report: A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected treatment-naive adults - Week 96 (GEMINI-2). 2019.
5. ViiV Healthcare GmbH. Zusatzanalysen Studie GEMINI-1 über 96 Wochen Behandlungsdauer. 2019.
6. ViiV Healthcare GmbH. Zusatzanalysen Studie GEMINI-2 über 96 Wochen Behandlungsdauer. 2019.
7. ViiV Healthcare GmbH. Evidenzdarstellung zur Nutzenbewertung Dolutegravir/Lamivudin (2019-08-01-D-465) über 96 Wochen Behandlungsdauer - nicht vorbehandelte Patienten (GEMINI-Studien). 2019.
8. ViiV Healthcare. Clinical study report: A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV 1 infected adults who are virologically suppressed - Week 48 (TANGO). 2019.
9. ViiV Healthcare GmbH. Zusatzanalysen TANGO-Studie über 48 Wochen Behandlungsdauer. 2019.
10. ViiV Healthcare GmbH. Evidenzdarstellung zur Nutzenbewertung Dolutegravir/Lamivudin (2019-08-01-D-465) über 48 Wochen Behandlungsdauer - vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation (TANGO-Studie). 2019.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-251. 2019.
12. ViiV Healthcare GmbH. Evidenzdarstellung zur Nutzenbewertung Dolutegravir/Lamivudin (2019-08-01-D-465): Meta-Analyse zu Übelkeit über 96 Wochen Behandlungsdauer - nicht vorbehandelte Patienten (GEMINI-Studien). 2019.
13. ViiV Healthcare GmbH. Evidenzdarstellung zur Nutzenbewertung Dolutegravir/Lamivudin (2019-08-01-D-465): Meta-Analyse zu Schlaflosigkeit über 96 Wochen Behandlungsdauer - nicht vorbehandelte Patienten (GEMINI-Studien). 2019.
14. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, Antinori A, et.al. Durable Efficacy of Dolutegravir (DTG) plus Lamivudine (3TC) in Antiretroviral Treatment-Naive Adults with HIV-1 Infection: 96 Week Results from the GEMINI Studies. 10th IAS Conference on HIV Science; July 21–24, 2019; Mexico City, Mexico. 2019.
15. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration (CDER). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. 2015.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A17-48, Version 1.0 vom 22.12.2017. 2017.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A18-34, Version 1.0. 2018.

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

Datum	14.11.2019
Stellungnahme zu	Dovato® Dolutegravir/Lamivudin
Stellungnahme von	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dovato® (Dolutegravir [DTG]/Lamivudin [3TC]) ist als oral zu verabreichendes Medikament zur Behandlung der HIV 1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 40 kg zugelassen, wenn das Virus keine Mutationen aufweist, die mit einer bekannten oder vermuteten Resistenz gegen die Substanzklasse der Integrasehemmer oder 3TC einhergehen. Damit ist Dovato® neben Juluca® (DTG/Rilpivirin [RPV]) die zweite fixe Wirkstoffkombination bestehend aus nur zwei antiretroviral wirksamen Wirkstoffen, die Patientinnen und Patienten in Form eines „single tablet regimen“ (STR), also als tägliche Einmalgabe einer einzigen Tablette einnehmen können. Der Unterschied besteht aber darin, dass DTG/RPV nur für Erwachsene zugelassen ist, die bereits ≥ 6 Monate stabil antiretroviral vorbehandelt und virologisch supprimiert sind. Die Zulassung von Dovato® als 2-fach Kombinationstherapie für therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr stellt also ein Novum in einem Behandlungsumfeld dar, in dem eine antiretrovirale Kombinationstherapie aus mindestens 3 Substanzen in den Therapieleitlinien als der bisherige Standard gilt. Dieses Behandlungsparadigma stammt aus der Zeit vor der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART, heute ART genannt) 1996, in der die Kombination von 2 Nukleosidanaloga zu einer raschen Selektion resistenter HI-Viren und konsekutivem Therapieversagen führte. Eine moderne Zweifachkombinationstherapie wie DTG/3TC</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>muss also zeigen, dass neben einer guten Verträglichkeit durch die reduzierte Medikamentenbelastung eine langfristige Wirksamkeit ohne Resistenzentwicklung möglich ist. In dieser Stellungnahme bezieht sich die dagnä deshalb ergänzend auf die mittlerweile verfügbaren 96 Wochen Daten aus den GEMINI 1 und 2 Studien¹ bei therapienaiven Erwachsenen und die 48 Wochen Daten der TANGO Studie² bei vorbehandelten virologisch supprimierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation, mit einer größeren Patientenzahl als in der ASPIRE Studie. Beide hier erwähnten Studien, GEMINI und TANGO, sind bisher nicht als Vollpublikationen veröffentlicht, wurden aber auf der „10th IAS Conference on HIV Science“ 2019 in Mexico City, Mexico, als Vorträge präsentiert</p> <p>In der Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird für therapienaive Erwachsene der Beleg für einen geringen Zusatznutzen gesehen, für vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche sowie therapienaive Jugendliche ein Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft. Dabei ergibt sich der Beleg für einen geringen Zusatznutzen aus einer niedrigeren Zahl von PatientInnen mit Übelkeit unter DTG+3TC im Vergleich zu DTG+Tenofoviridisoproxylfumarat (TDF)/Emtricitabin (FTC) in den GEMINI-Studien bis zur Woche 48. Die gute Verträglichkeit von DTG+3TC verbleibt auch bis zur Woche 96 mit 20% medikamentenbezogener unerwünschter Nebenwirkungen im Vergleich zu 25% im DTG+TDF/FTC Arm. Vom IQWiG nicht als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert, aber durchaus von klinischer</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von DTG/3TC wurden die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, zum virologischen Versagen, zur CD4-Zellzahl und zum Gesundheitszustand ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC nicht belegt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für die Endpunkte SUE,</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>Bedeutung, zeigten sich unter DTG+3TC bessere Werte für Surrogatmarker bezüglich der Nierenfunktion und Knochendichte im Vergleich zum TDF haltigen Vergleichsarm DTG+TDF/FTC. Bis zur Woche 96 traten bei 1,5% im DTG+3TC und 1,0% im DTG+TDF/FTC Arm ein protokolldefiniertes virologisches Versagen auf, in allen Fällen ohne den Nachweis von Resistenz assoziierten Virusvarianten.</p> <p>In der TANGO Studie wurden 369 PatientInnen mit ≥ 6 Monaten stabiler ART und virologischer Suppression ohne Umstellungsindikation auf DTG/3TC gewechselt (93% Männer) und mit 372 PatientInnen (91% Männer) verglichen, die auf einer stabil eingestellten Tenofoviralfenamid (TAF) haltigen Kombinationstherapie mit mindestens zwei weiteren Substanzen verblieben. Nach 48 Wochen</p>	<p>schwere UEs und Abbruch wegen UEs in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Auf Ebene einzelner spezifischer UEs (Nasopharyngitis, Arthralgie, Übelkeit) lässt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/3TC feststellen. Es handelte sich insgesamt um nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse. Dieser Vorteil wird unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt und führt deshalb nicht zu einer Ableitung eines Zusatznutzens.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich demnach in der Gesamtschau keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber Dolutegravir und Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin.</p> <p>In der Gesamtschau liegen für Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien ASPIRE und TANGO Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Aus der Studie ASPIRE ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.</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>hatten 93,2% im DTG/3TC Arm und 93% im TAF basierten 3fach ART Arm eine HIV-RNA von < 50 Kop./ml. Auch in dieser Studie traten keine Resistenz-assoziierten HIV-Varianten auf. Die Zahl von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen (AE) war insgesamt niedrig, aber im DTG/3TC Arm mit 4% (n=13) höher als im TAF haltigen Vergleichsarm mit 1% (n=2), ein Phänomen, welches aus zahlreichen anderen ART Studien mit einem Therapiewechsel ohne Umstellungsindikation bekannt ist und bereits in der Vergangenheit Gegenstand der Diskussion bei der Bewertung eines frühen Nutzens anderer ART Regime war. Als medikamentenassoziiert wurden weniger Ereignisse bewertet: 2% im DTG/3TC und <1% im TAF haltigen Therapiearm. Die detaillierte Analyse dieser unerwünschten Nebenwirkungen zeigt auch in der TANGO Studie ein vielfältiges Bild ohne ein deutliches Signal für eine gehäuft auftretende spezifische Nebenwirkung.</p> <p>Die genannten Daten haben dazu geführt, dass DTG/3TC in den aktuellsten europäischen Therapieleitlinie³ der European AIDS Clinical Society (EACS) vom November 2019 in die empfohlenen Therapieregime für vorbehandelte und nicht vorbehandelte HIV-Infizierte aufgenommen wurde.</p>	<p>Aus der Studie TANGO lassen sich für die Patienten ohne Umstellungsindikation in den Endpunkten Abbruch wegen UEs sowie Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dolutegravir/Lamivudin feststellen.</p> <p>Insgesamt ist fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassende Bewertung der dagnä:</p> <p>Mit der Zulassung von DTG/3TC in einer fixen dualen Kombination als STR gibt es eine neue Optionen in der Wahl der ART für HIV positive Erwachsene und Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr ohne vermutete oder nachgewiesene Resistenzmutationen gegen die Klasse der Integrasehemmer oder 3TC, erstmalig als duale ART sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte PatientInnen. Bei guter Verträglichkeit in den klinischen Studien gibt es bisher keinen Hinweis für eine erhöhte Rate von virologischem Versagen. Jede sinnvolle Neuentwicklung im Bereich der ART, die die Möglichkeiten einer individualisierten ART ergänzt, wird von der dagnä als Mehrwert gesehen.</p>	

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)
-		-

Literaturverzeichnis

- 1) Cahn, P et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection - 96-week results from the GEMINI studies, #WEAB0404LB. Presented at the 10th International AIDS Conference on HIV Science (IAS 2019), 21-24th July 2019, Mexico City, Mexico.
- 2) Van Wyk, J. Switching to DTG+3TC fixed dose combination (FDC) is non-inferior to continuing a TAF-based regimen (TBR) in maintaining virologic suppression through 24 weeks (TANGO study), #WEAB0403LB. Presented at the 10th International AIDS Conference for HIV Science (IAS 2019), 21-24 July 2019, Mexico City, Mexico.
- 3) https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf

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

Datum	22.11.2019
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Lamivudin (Dovato®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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 1. November 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Dolutegravir/Lamivudin (Dovato®) von ViiV Healthcare GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Dolutegravir/Lamivudin ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterscheidet der G-BA vier Patientengruppen:</p> <p>(a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen, mit der zVT „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“,</p> <p>(b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bekanntem oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen, mit der zVT „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“,</p> <p>(c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen mit der zVT „Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin“ sowie</p> <p>(d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen mit der zVT „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“.</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung dieser Aufteilung. Für die Patientengruppe (a) sieht das Institut einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Dieser ergibt sich aus dem Vorteil bei</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen (Übelkeit). Die Einstufung des Zusatznutzens entspricht dabei der des Herstellers. Für die anderen Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für die Patientengruppen (b) und (d) entspricht dies ebenfalls der Einschätzung des Herstellers. Für (c) therapienaive Jugendliche sieht der Hersteller hingegen einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen, den er aus der Übertragbarkeit des Zusatznutzens für therapienaive erwachsene Patienten ableitet. Diesem Evidenztransfer folgt das IQWiG nicht.</p>	
<p>Besonderheiten bei der Studiendurchführung in pädiatrischen Anwendungsgebieten sind in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen</p> <p>Festzustellen ist, dass mit Dolutegravir/Lamivudin wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Das IQWiG bleibt sich dabei treu, indem es bislang jeden Evidenztransfer für die pädiatrischen Patienten abgelehnt hat. Die dogmatische Vorgehensweise des IQWiG steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des</p>	<p>Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:

5.4 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	21. November 2019
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Lamivudin
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung zur Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Seite 76 der IQWiG Nutzenbewertung)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer addiert bei der Berechnung der Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten die Anteile der Resistenzen gegenüber INI (6,7 %) und 3TC (16,7 %). Laut IQWiG entspräche dies einer implizierten Annahme, dass die Resistenzen voneinander abhängig seien. Dies wäre nicht nachvollziehbar. Außerdem wäre der ClinSurv-Resistenzstudie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz gegenüber 3TC aufweisen, ein Anteilswert in Höhe von 34 % zu entnehmen.</p> <p>MSD erachtet das Aufsummieren der Anteile an Resistenzen gegenüber INI und 3TC als sachgerecht, da das gleichzeitige Vorliegen dieser Resistenzen als vernachlässigbar bewertet werden kann. Die ClinSurv-Resistenzstudie berichtet die Resistenzsituation zwischen den Jahren 2001 und 2011. 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. Die Angaben zur Resistenz gegenüber 3TC stellen also eine Überschätzung dar, und wurden dementsprechend auch in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren bei HIV nicht berücksichtigt.</p>	<p>In Deutschland waren nach den Angaben des Robert Koch Instituts Ende 2018 ca. 71.400 Patienten antiretroviral therapiert. Es ist anzunehmen, dass sich, entsprechend der Zahl für 2018, im Jahr 2019 ca. 2.400 Personen neu infizieren und 440 versterben. Entsprechend der Annahme eines Anteils der antiretroviral therapierten Patienten an der Gesamtzahl mit HIV-Infektion (aufgrund der Angaben des RKI²) von 81,4 % kommen somit ca. 2.000 therapie-erfahrene Patienten hinzu. Die Gesamtzahl der therapieerfahrenen Patienten ist um die Patienten mit erworbenen Resistenzen gegen Lamivudin (16,7%) und Intergrase-Inhibitoren (6,7%) zu verringern. Da die potenzielle Resistenzsituation aufgrund von Überschneidungen der Patienten mit mehreren erworbenen Resistenzen unklar ist, kommt es durch diese Unsicherheit zu einer Unterschätzung der Anzahl therapieerfahrener Patienten.</p> <p>Unter der Annahme, dass 88,09 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen als Mittelwert ca. 49.500 therapieerfahrene Erwachsene Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Lamivudin in Betracht.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	-	-

Literaturverzeichnis: -

5.5 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	22. November 2019
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Lamivudin (Dovato®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Morbiditätsendpunkte im Bereich humanes Immundefizienzvirus (HIV)</p> <p>Die klare Korrelation zwischen den Surrogat-Parametern Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [1, 2]; entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 ausnahmslos unter Verwendung der Surrogate durchgeführt. Klinische Endpunkt-Studien sind vor dem Hintergrund der heute verfügbaren antiretroviralen Therapien kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) selbst bestätigt die Validität der Surrogatparameter [3].</p> <p>Die Bedeutung von Viruslast und CD4-Zellzahl als Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet ist also grundsätzlich unbestritten, und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird ebenso wie das immunologische Ansprechen, operationalisiert als Veränderung der CD4-Zellzahl, in der Gesamtschau als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt.</p> <p>Entsprechend der vorliegenden Evidenz zur Validität der Surrogate empfiehlt die European Medicines Agency (EMA) zwar die Erhebung und Dokumentation von klinischen Outcomes wie AIDS-definierenden Ereignissen (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]</p>	<p>zu b) therapieerfahrene Erwachsene:</p> <p>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.</p> <p>Für die CD4-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.</p> <p>Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.</p> <p>Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen bzw. virologisches Versagen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Klasse C) in klinischen Studien – dies unter explizitem Ausschluss des Abfalls der CD4-Zellzahl [4]:</p> <p><i>“The occurrence of HIV-related clinical events, including AIDS-defining conditions, should always be detailed in clinical study reports. The CDC criteria of 1993, excluding CD4 T-cell count as an AIDS-defining event, should apply”</i></p> <p>Der empfohlene Wirksamkeitsendpunkt in Studien ist jedoch die Viruslast [4]:</p> <p><i>„The suppression of HIV replication is an established surrogate endpoint for clinical benefit, maintained immune status and durability of the virological response by preventing the selection of resistant variants. [...] the proportion of subjects that achieves and maintains suppression of the plasma viral load to below the limit of quantification (<LLOQ of the HIV-RNA assay used) is the preferred primary efficacy outcome measure.“</i></p> <p>AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) umfassen eine heterogene Gruppe 26 verschiedener Diagnosen, die einzig dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in Folge der erworbenen Immunschwäche (Acquired Immune Deficiency) gehäuft vorkommen; bestimmte Erkrankungen sind entsprechend auch nur bei chronischem Verlauf als AIDS-definierend anzusehen (Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen) [5]. Die eigentliche Zielsetzung des Klassifizierungssystems des CDC ist dabei primär die strukturierte Dokumentation nach Stadien der HIV-Infektion, sprich die epidemiologische Erfassung von AIDS-Erkrankungen.</p> <p>Anders als bei Nebenwirkungen lautet die Grund-Fragestellung bei</p>	<p>Algorithmus. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat.</p> <p>Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigt sich für die Gesamtpopulation in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt virologisches Ansprechen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal CD4-Zellzahl zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit einer CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Für Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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 damit 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AIDS-definierenden Ereignissen nicht, ob diese Ereignisse durch eine spezielle Substanzkombination induziert werden, sondern ob die betreffenden Ereignisse mit einer antiretroviralen Therapie zu verhindern sind – dies infolge der Suppression der Viruslast und konsekutiven Immunrestitution. Ziel einer antiretroviralen Therapie ist entsprechend nicht nur die Verhinderung, sondern auch die Behandlung AIDS-definierender Ereignisse, die Leitlinien-gemäß eine klare Indikation für eine antiretrovirale Therapie darstellen [6].</p> <p>Grundsätzlich zu unterscheiden ist zwischen AIDS-definierenden Ereignissen, die als Folge der Immunschwäche auftreten, und AIDS-definierenden Ereignissen, die innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer wirksamen antiretroviralen Therapie vorkommen.</p> <p>Bei früh nach Therapiebeginn auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen sind zwei Faktoren zu berücksichtigen:</p> <p>Zum einen können AIDS-definierende Ereignisse in Folge der Immunrestitution auftreten: Diese Ereignisse sind als Immunrestitutionssyndrom (IRIS) beschrieben [7], und treten mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 13% auf [8]. IRIS ist definiert als eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, das in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie und der Erholung des Immunsystems steht. Kriterien für ein IRIS sind ein Abfall der Viruslast von mindestens einer Log-Stufe und die fehlende Erklärbarkeit der Symptomatik (erwarteter Verlauf einer bestehenden Infektion, Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Nicht-Adhärenz). Zu unterscheiden sind dabei</p>	<p>patientenrelevant.</p> <p>Gemäß der CDC-Definition¹¹ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/μl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.</p> <p>Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.¹²</p> <p>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-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrestitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.</p> <p>Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse der Klasse CDC zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

¹¹ 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).

¹² Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorbestehende subklinische Infektionen (die unter antiretroviraler Therapie demaskiert werden) von bereits zu Beginn der Therapie klinisch evidenten Infektionen (die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern). Bewertungserschwerend kommt hinzu, dass es keine einheitliche Definition im Sinne eines „Cut-Offs“ bezüglich des Zeitraums gibt, innerhalb dessen ein Ereignis als Folge eines IRIS zu interpretieren ist, das zudem symptomspezifisch unterschiedlich ist. In der Literatur finden sich hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Therapiebeginn und IRIS zumeist Angaben zwischen drei und sechs Monaten [9-12]. Zusammengefasst kann also die Ursache von bestimmten AIDS-definierenden Erkrankungen – dies insbesondere bei früh auftretenden oder sich unter Therapie verschlechternden Ereignissen – auch ein IRIS und damit die an sich erwünschte gute immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sein.</p> <p>Zum anderen hat die Einnahme einer antiretroviralen Medikation keinen unmittelbaren und direkten präventiven Effekt auf das AIDS-definierende Ereignis – ganz im Gegenteil kann der Präventions-Effekt einer antiretroviralen Therapie im Hinblick auf das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse zwangsläufig erst nach der mehr oder weniger deutlichen Suppression des Virus zum Tragen kommen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund gehören Viruslast und CD4-Zellzahl ebenso zu einer validen Bewertung AIDS-definierender Ereignisse wie die differenzierte Beurteilung der Einzeldiagnose und individuellen Patientenanamnese. Bei Einschluss und Bewertung AIDS-definierender Ereignisse als klinischem Endpunkt in klinischen Studien ist insbesondere auch relevant, ob das Auftreten des AIDS-definierenden Ereignisses zum Abbruch der Studie geführt hat, was dann der Fall wäre, wenn das AIDS-definierende Ereignis tatsächlich das klinische Korrelat eines Therapie-Versagens wäre; hat das AIDS-definierende</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ereignis bei dem betreffenden Patienten also nicht zu einem Abbruch der Studie geführt, ist dieses AIDS-definierende Ereignis auch nicht als klinisches Therapieversagen einzuordnen.	

(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)
<p>S. 7, Zeilen 18-25</p> <p>S. 40, Zeilen 18-19</p> <p>S. 41, Zeilen 1-10</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene 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.</p> <p>In der vorgelegten Studie wurde das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) mit der Fortführung der bestehenden Therapie verglichen.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG bestand bei den Patienten in der vorgelegten Studie keine Umstellungsindikation, womit die zVT nach Auffassung des IQWiG adäquat umgesetzt und die Studie für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das primäre Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die virologische Suppression. Erfolgt die Umstellung eines antiretroviral vorbehandelten Patienten aufgrund von virologischem Versagen, dient die Umstellung somit dem primären Ziel der Therapie. Erfolgt</p>	<p>Insgesamt ist fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Umstellung eines antiretroviral vorbehandelten und unter der bestehenden Behandlung bereits virologisch supprimierten Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Therapievereinfachung muss hingegen sichergestellt sein, dass die Erreichung des Primärziels der virologischen Suppression unter der neuen Therapie erhalten bleibt. Aus diesem Grund fordert die U. S. Food and Drug Administration (FDA) klinische Evidenz für die Umstellung virologisch supprimierter Patienten in Form von Studien, in denen das experimentelle Regime mit der Fortführung der bisherigen, virologisch suppressiven Therapie (Stay on Baseline Regimen; SBR) verglichen wird.</p> <p>Die Zielsetzung einer solchen Studie ist somit allein der Nachweis der nicht-inferioren virologischen Wirksamkeit der neuen antiretroviralen Therapie bei bereits virologisch supprimierten Patienten – damit ist ein solches Studiendesign allerdings weder für eine umfassende und ausreichende Bewertung der Wirksamkeit noch zur Erfassung von Nebenwirkungen und Bewertung des Verträglichkeitsprofils geeignet:</p> <p>Bei jeder Umstellung ist, und zwar vollkommen unabhängig von der eingesetzten Substanz, grundsätzlich davon auszugehen, dass unter der neuen antiretroviralen Behandlung nach Umstellung im Rahmen der ersten Gewöhnungsphase unerwünschte Ereignisse (UE) meist gehäuft auftreten; diese sind in den meisten Fällen nur transient, insgesamt mild und damit tolerabel – vor allem aber sind</p>	<p>Für die Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse und Gesundheitszustand zeigte sich in der Studie TANGO kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie ASPIRE liegen keine Daten für diese Endpunkte vor.</p> <p>Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl zeigte sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das virologische Versagen lagen aus der Studie ASPIRE keine Ergebnisse vor. In der Studie TANGO ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, zum virologischen</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>sie erwartbar, werden damit grundsätzlich antizipiert und sind dem eigentlichen Umstellungsziel per se untergeordnet. Sofern mild und nur vorübergehend auftretend, sind initiale Nebenwirkungen nach Umstellung stets in Relation zum eigentlichen Umstellungsziel – dem Aufrechterhalten der virologischen Suppression – und damit generell als nur eingeschränkt klinisch relevant zu beurteilen.</p> <p>Damit sind bei Studien im Vergleich zu SBR grundsätzlich verschiedene Bias zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Selektions-Bias</u>: Bei Einschluss in Studien vs. SBR sind Patienten virologisch supprimiert und in der Regel über mindestens drei, zumeist aber sechs Monate unverändert vorbehandelt. Damit muss bei den eingeschlossenen Patienten nicht nur davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, sondern auch, dass die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde, da Patienten mit Nebenwirkungen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit bereits umgestellt wurden. UE treten allerdings gerade nach dem Beginn einer neuen Therapie, in einer anfänglichen Gewöhnungsphase, substanzunabhängig regelhaft gehäuft auf. In diesem Zusammenhang konstatiert die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) zu Emtricitabin (FTC)/Rilpivirin (RPV)/Tenofovirdisoproxil (TDF) wie folgt [13]: <p><i>“It is recognised that there is an inherent bias in the design</i></p>	<p>Versagen, zur CD4-Zellzahl und zum Gesundheitszustand ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zum Fortführen der bestehenden ART für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.</p> <p>In der Studie ASPIRE zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) liegen aufgrund möglicher Mehrfachnennung keine verwertbaren Daten vor. Für den Endpunkt spezifische UEs liegen keine Ergebnisse vor.</p> <p>In der Studie TANGO zeigte sich für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/3TC. Die aufgetretenen Ereignisse wurden überwiegend als nicht schwerwiegend eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>of any switch study (against the switch group) in virologically suppressed patients, because such studies select for enrolment those subjects who have been tolerating their baseline regimen”.</i></p> <p>Dieser Bias wurde für andere Studien ähnlichen Designs bereits beschrieben – hier für die SWIFT-Studie zur Umstellung von Lamivudin (3TC)/Abacavir (ABC) auf FTC/TDF (jeweils in Kombination mit einem geboostertem Protease-Inhibitor) [14]:</p> <p><i>“This finding is not unexpected as previous studies demonstrate an increase in certain adverse events when stable subjects are switched to a new therapy”.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Reporting Bias</u>: Die meisten Studien im Vergleich zu SBR werden aus Praktikabilitätsgründen (unterschiedliche Tablettenzahlen/Formulierungen) in einem offenen Design durchgeführt. Das heißt, es ist den Patienten bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie (über deren potentielle Nebenwirkungen sie umfassend aufgeklärt werden) oder weiterhin die ursprüngliche, ihnen bekannte und gewohnte Therapie einnehmen. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver, kritischer und vor allem auch zielgerichtet beobachten, liegt generell ein Reporting Bias hinsichtlich der UE zuungunsten der neuen Medikation vor. <p>Damit lässt sich schlussendlich insbesondere bei den nicht-</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>schwerwiegenden, unspezifischen UE nicht klar zuordnen und damit abgrenzen, ob das nach Umstellung aufgetretene UE der Umstellung als solcher (Selektions-Bias), respektive der kritischeren Eigenwahrnehmung des Patienten (Reporting Bias) geschuldet ist oder tatsächlich dem zbAM. Eine Bewertung des Verträglichkeitsprofils des zbAM ist damit in diesem Studien-Setting insbesondere für die nicht-schwerwiegenden UE nicht sinnvoll, weil die Ergebnisse schlussendlich nicht belastbar sind.</p> <p>Eine weitere Problematik des Studiendesigns ergibt sich aus dem potentiellen Vorliegen einer Umstellungsindikation bei den eingeschlossenen Patienten, und damit der Umsetzung der zVT und damit schlussendlich der Nutzenbewertungsrelevanz: Grundsätzlich ist bei einer Studie mit SBR im Vergleichsarm davon auszugehen, dass die eingeschlossenen Patienten keine medizinisch relevante Umstellungsindikation aufweisen, da diese Patienten von ihren Behandlern keinesfalls in eine solche Studie eingeschlossen werden würden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar. Eine virologische Umstellungsindikation lässt sich zudem auch aufgrund der Tatsache ausschließen, dass in den Studien vs. SBR virologische Suppression ein Einschlusskriterium ist. Da somit ausschließlich Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen wurden, ist die Operationalisierung der individuellen antiretroviralen Therapie als SBR zu definieren, womit die zu antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegenden Studien somit zunächst als grundsätzlich</p>	<p>In der Gesamtschau liegen für Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien ASPIRE und TANGO Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.</p> <p>Aus der Studie ASPIRE ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Aus der Studie TANGO lassen sich für die Patienten ohne Umstellungsindikation in den Endpunkten Abbruch wegen UEs sowie Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dolutegravir/Lamivudin feststellen.</p> <p>Insgesamt ist fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne</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>nutzenbewertungsrelevant einzustufen sind. Demgegenüber können in Studien, in denen sowohl eine Randomisierung auf eine experimentelle Therapie als auch SBR erfolgen kann, zwar keine Patienten mit einer medizinischen Umstellungsindikation eingeschlossen werden – gleichzeitig ist jedoch davon auszugehen, dass die Patienten, die an einer solchen Studie teilnehmen, den grundsätzlichen Wunsch oder aber zumindest ein grundsätzliches Interesse an einer neuen Therapie haben. Damit ließe sich bereits die Teilnahme an der Studie als solche potentiell als patientenseitiger Umstellungswunsch interpretieren – und dieser stellt nach Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Verfahren zu FTC/RPV/TDF eine Umstellungsindikation dar: „Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei Nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde“ [15], womit die zVT bei Studien im Vergleich zu SBR nicht adäquat umgesetzt wäre.</p>	<p>Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Hughes MD. 17: The Evaluation of Surrogate Endpoints in Practice: Experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
- [2] Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. The New England journal of medicine. 1996 Oct 10;335(15):1091-8.
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 191. 12. September 2013.
- [4] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2016.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection – United States, 2014. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports. 2014;Vol. 63.
- [6] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10. April 2019.
- [7] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS. 2004 Aug 20;18(12):1615-27.
- [8] Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2010 Apr;10(4):251-61.
- [9] Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):424-33.
- [10] Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. AIDS. 2012 Mar 27;26(6):721-30.
- [11] Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. Clin Infect Dis. 2006 Feb 1;42(3):418-27.
- [12] Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Jr., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2005 Mar 4;19(4):399-406.
- [13] European Medicines Agency. Assessment report: Eviplera. International non-proprietary name: emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil. Procedure No: EMEA/H/C/002312/II/0021. 2013.
- [14] Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1

infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(11):1637-45.

- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.

5.6 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft DAIG e.V.

Datum	22.11.2019
Stellungnahme zu	DOVATO
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft DAIG e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

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: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

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)
18, Zeile 17	<p>TDF ist in Studien zur Präexpositionsprophylaxe (PrEP) im Vergleich zu Placebo mit vor allem initialer Übelkeit assoziiert¹. Daher ist bei dem in der Studie gewählten Komparator TDF/FTC + DTG bezüglich Übelkeit grundsätzlich ein Vorteil für Therapien zu erwarten, die nicht TDF beinhalten (wie DTG+3TC). Der Zusatznutzen kann daher im Vergleich zu anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien ohne TDF (z.B. mit TAF oder ABC) geringer ausfallen.</p> <p>Die Erfassung des Symptoms Übelkeit erfolgt im Rahmen von Studien üblicherweise kumulativ, d.h. es wird nicht zwischen initialer, intermittierender oder einmaliger Übelkeit unterschieden. Auch wenn durch eine adäquate Randomisierung Unterschiede ausgeglichen werden sollten, ist die klinische Relevanz eines Unterschiedes stark abhängig von den oben erwähnten Charakteristika und der quantitativen Ausprägung dieses Symptoms. Besser geeignet für die Beurteilung der klinischen Relevanz eines Unterschiedes als die kumulativen Zahlen wären „point prevalence“-Vergleiche über die Zeitdauer der Studie in Verbindung mit Schweregraden.</p>	<p>Bei den spezifischen UEs zeigte sich in den Endpunkten Nasopharyngitis (PT), Arthralgie (PT) und Übelkeit (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Es handelte sich insgesamt um nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse. Für die weiteren spezifischen UEs zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

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)
19, Zeile 8	<p>Die ASPIRE-Studie ist als Pilotstudie mit 90 Patienten für die Beurteilung eines klinischen Zusatznutzens oder -Schadens schon von der Anlage her zu klein. Die TANGO-Studie mit einem ähnlichen Design hat 743 Patienten eingeschlossen. Im experimentellen Arm wurden 371 Patienten mit der Kombinationstablette behandelt. Die Ergebnisse dieser wesentlich größeren Studie liegen mittlerweile öffentlich zugänglich vor², sind jedoch nicht in dieses Dossier eingegangen, da ihre Veröffentlichung nach dem Zeitpunkt der Literaturrecherche stattfand.</p> <p>Die TANGO-Studie zeigt insgesamt bei Patienten nach Switch von einem bisher vertragenen Regime mit TAF/FTC+X mehr Adverse Events nach Umsetzen auf DTG/3TC. Aus ethischen Gründen wäre eine Fortführung des Kontrollarms bei fehlender Toleranz der bisherigen TAF-basierten Therapie nicht vertretbar gewesen. Die Studie ist also nicht in der Lage, Unterschiede der Tolerabilität <i>ex ante</i> aufzuzeigen. Klinisch ist dennoch wichtig, dass beim Umsetzen von einer TAF-basierten Therapie mit eventuellen Verträglichkeitsproblemen die Aufrechterhaltung der virologischen Wirksamkeit durch die TANGO-Studie belegbar ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
41, Zeile 6	<p>Anmerkung: Die Analyse der Subgruppe von Patienten mit einer initialen CD4+-Zellzahl <200/µL ergab an Woche 48 ein signifikant geringeres virologisches Ansprechen gegenüber Patienten mit über 200 CD4+-Zellen³ (Unterschied -13,4%, oberer Abschnitt des Konfidenzintervalls <0). Der Unterschied scheint überwiegend nicht auf virologischem Versagen im engeren Sinne, sondern anderen Absetzgründen zu beruhen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Einschub nach dem 1. Satz des Abschnitts „Morbidity“: Für die Subgruppe von Patienten mit <200 CD4-Zellen vor Therapiebeginn (n=63) ergab sich ein Hinweis auf ein möglicherweise geringeres virologisches Ansprechen.</p>	<p>Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.</p> <p>Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen bzw. virologisches Versagen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat.</p> <p>Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigt sich für die Gesamtpopulation in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt virologisches Ansprechen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal CD4-Zellzahl zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit einer CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Für Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

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)
88, Zeile 9	<p>Anmerkung: Nach den Schätzungen des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2018 war bei ca. >10600 HIV-Infizierten in Deutschland die Infektion noch nicht bekannt⁴. Sie kommen also prinzipiell als Zielpopulation in Frage.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine, qualitativ bereits diskutiert</p>	<p>In Deutschland waren nach den Angaben des Robert Koch Instituts Ende 2018¹³ insgesamt ca. 77.050 Patienten als HIV-infiziert diagnostiziert. Ca. 5.650 (7,6 %) der diagnostizierten Patienten waren nicht antiretroviral therapiert. Unter der Annahme, dass die im Jahr 2019 erstmalig diagnostizierten Patienten der Anzahl in 2018 entspricht, nämlich ca. 2.400, resultiert eine Zahl von 8.050 therapienaiven Patienten für Ende 2019. Ausgehend von drei deutschen Kohortenstudien¹⁴ weisen 0,8% der Patienten Primärresistenzen gegen den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Lamivudin auf und kommen damit für eine Gabe von Dolutegravir/Lamivudin nicht infrage. Die Anzahl an Patienten mit einer primären Resistenz gegen Integrase-Inhibitoren ist dabei so gering, dass sie vernachlässigbar ist.</p> <p>Unter der Annahme, dass 88,09 %¹⁵ der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen als Mittelwert ca. 7.000 therapienaive Erwachsene GKV-Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Lamivudin infrage. Dies stellt eine Konkretisierung der Patientenzahlen aus vorangegangenen Beschlüssen auf Basis aktueller epidemiologischer Publikationen dar.</p>

¹³ Robert Koch-Institut – epidemiologisches Bulletin 46/2019

¹⁴ Robert Koch-Institut – epidemiologisches Bulletin 49/2019

¹⁵ GKV-Spitzenverband – Quelle: amtliche Statistik KM 1 zum 1. Dezember 2018, Statistisches Bundesamt (Stand September 2019)

Literaturverzeichnis

1. Tetteh, RA et al. Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns; Drug Saf 2017; 40(4): 273–283.
2. v. Wyk J et al. Switching to DTG+3TC fixed dose combination (FDC) is non-inferior to continuing a TAF-based regimen (TBR) in maintaining virologic suppression through 24 weeks (TANGO Study): <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4903> CAVE: Es wurden die 48-Wochen-Daten (primärer Endpunkt) präsentiert.
3. Cahn P, Madero JS, Arribas J, et al. Non-inferior efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) versus DTG plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) fixed-dose combination in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results from the GEMINI studies. AIDS 2018: 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, Netherlands, July 23-27, 2018. Abstract TUAB0106LB. Cave: Das Abstract enthält die o.g. Angaben nicht, die erst während des Vortrags dargestellt wurden.
4.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Dolutegravir/Lamivudin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Dezember 2019
von 11.50 Uhr bis 12.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dr. Banik
Frau Bode
Frau Dymek
Herr Dr. Walli

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Dach
Frau Dr. Seck

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

Frau Dransfeld
Herr Dr. Finzsch

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

Herr Prof. Dr. Stellbrink

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche 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: 11:50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie zu unserer mündlichen Anhörung zu Dolutegravir und Lamivudin zur Behandlung von HIV ganz herzlich begrüßen. Es geht hier um die Anhörung zur Bewertung nachgereichter Unterlagen.

Stellung genommen haben der pU ViiV Healthcare, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter dagnä, die Deutsche AIDS-Gesellschaft, MSD Sharp & Dohme, Gilead Sciences und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, ist es bei uns Usus, dass wir ein Wortprotokoll führen. Damit wir das gut machen können, ist Voraussetzung, dass Sie, wenn Sie jeweils das Wort ergreifen, bitte nicht vergessen, Ihren Namen und Ihre Organisation zu benennen. Ich muss aus dem gleichen Grunde jetzt auch die Anwesenheit feststellen, damit wir auch diesbezüglich den Formalitäten Genüge tun. Deshalb stelle ich fest: Von ViiV Healthcare sind Herr Dr. Banik, Frau Bode, Frau Dymek und Herr Dr. Walli anwesend. Von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte ist Herr Dr. Christensen und von der Deutschen AIDS-Gesellschaft ist Herr Professor Stellbrink da. Ferner sind von MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Dach und Frau Dr. Steck anwesend – jawohl. Ferner sind von Gilead Frau Dransfeld und Herr Dr. Finzsch sowie Herr Dr. Rasch für den vfa anwesend. – Vielen Dank.

Wir beginnen die Anhörung wie immer mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Frau Bode, Sie haben das Wort.

Frau Bode (ViiV): Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank zuerst einmal für die einleitenden Worte. Als Erstes möchte ich uns kurz vorstellen. Für ViiV sind heute hier neben mir Herr Dr. Ravi Walli und Frau Kathrin Dymek für den Bereich Medizin sowie Dr. Norbert Banik für den Bereich Statistik. Mein Name ist Martina Bode; ich bin aus dem Bereich Marktzugang.

Wir sind heute bereits zum zweiten Mal mit einer substanzsparenden HIV-Therapie aus zwei Wirkstoffen hier beim G-BA. Heute geht es um Dovato. Das Besondere an Dovato ist, dass wir erstmalig ein zugelassenes Produkt mit zwei Wirkstoffen sowohl für vorbehandelte Patienten als auch für die nicht vorbehandelten Patienten haben. Dovato kombiniert zwei bewährte Wirkstoffe, die sich als sehr gute Partner herausgestellt haben, nämlich das Dolutegravir und das Lamivudin. Sofern es für Sie in Ordnung ist, würde ich gern das Wort an meine Kollegin Kathrin Dymek übergeben. Sie wird die Eigenschaften von Dovato und unsere Einschätzung zum Zusatznutzen darlegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dymek.

Frau Dymek (ViiV): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des G-BA! Im Folgenden möchte ich auf zwei wesentliche Punkte eingehen, so als Erstes auf das Produkt Dovato. Als Zweites werde ich die Ergebnisse der im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten zusammenfassen. Hierzu nehme ich gerne schon vorweg, dass sich der Zusatznutzen bei den nichtvorbehandelten Patienten auch über zwei Jahre Behandlungsdauer in den GEMINI-Studien bestätigt.

Zunächst aber zum Produkt Dovato. Eine HIV-Therapie muss als Basis eine hohe Wirksamkeit und Resistenzbarriere mit sich bringen, um das Hauptziel der dauerhaften virologischen Suppression erreichen zu können. Gleichzeitig soll die Therapie den Patienten aber möglichst wenig belasten, weil er sie täglich und lebenslang einnehmen muss. Genau hier setzt auch die Rationale für substanzsparende Therapien an. Diese Aspekte, also die hohe Wirksamkeit bei geringerer Belastung, würde ich nun gerne für das Produkt Dovato beleuchten.

Dovato besteht aus zwei anstelle der historisch gewachsenen drei antiretroviralen Wirkstoffe. Daher ist auch die Beantwortung der Frage so bedeutend, ob die Wirksamkeit und Resistenzbarriere von Dovato genauso hoch wie die eines Dreifachregimes. Um die Wirksamkeit von zwei versus drei dieser Substanzen zu vergleichen, bedarf es einer Studie mit nicht vorbehandelten Patienten; denn die Potenz eines Regimes zeigt sich vor allem zu Therapiebeginn, wenn es gilt, die hohe Viruslast im Blut der Patienten zu senken und dies auch so effektiv zu machen, dass es dabei nicht zu Resistenzentwicklung kommt.

In den GEMINI-Zulassungsstudien mit über 1 400 nicht vorbehandelten Patienten zeigte sich kein Unterschied in der virologischen Wirksamkeit zwischen Dovato und dem Dreifachregime Dolutegravir plus Truvada. Der prozentuale Anteil der Patienten mit supprimierter Viruslast war zu jeder Studienvisite vergleichbar. Zudem kam es zu keiner Resistenzentwicklung, das heißt null Resistenzen bei über 700 Patienten, die über zwei Jahre Dovato eingenommen haben. Die zentrale Frage wurde also positiv beantwortet: Die Wirksamkeit und Resistenzbarriere des Zweifachregimes Dovato ist genauso hoch wie die eines leitlinienempfohlenen Dreifachregimes.

Nun komme ich zum Aspekt der geringeren Belastung durch Dovato. Diese wird einerseits durch den Verzicht auf den dritten Wirkstoff und andererseits durch die sorgfältig gewählten Kombinationspartner in Dovato möglich. Warum eignen sich Dolutegravir und Lamivudin so gut? Beides sind langjährig erforschte und eingesetzte Wirkstoffe. Das Dolutegravir ist bereits seit sechs Jahren im Markt verfügbar und der weltweit am häufigsten eingesetzte Integrase-Inhibitor. Das Lamivudin ist sogar bereits seit 23 Jahren im Markt verfügbar. Beide Wirkstoffe sind in allen internationalen Leitlinien empfohlen und zeichnen sich durch eine sehr gute kurzfristige Verträglichkeit, aber eben auch eine sehr gute langfristige Verträglichkeit aus. Beide bergen ein sehr geringes Risiko für Arzneimittelinteraktionen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des älter werdenden HIV-Patienten von Bedeutung. So zeigte sich auch in den GEMINI-Studien ein Verträglichkeitsvorteil für Dovato.

Das bringt mich gleich zum zweiten Punkt, nämlich zu den nachgereichten Daten und unserer Einschätzung zum Zusatznutzen. Beginnen werde ich hier mit der Population der nichtvorbehandelten Patienten; ich bleibe also bei den GEMINI-Studien.

Im Nutzendossier haben wir die 48-Wochen-Daten der GEMINI-Studien dargestellt und in Übereinstimmung mit dem IQWiG einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Der Zusatznutzen bleibt auch über die Dauer von zwei Jahren bestehen. Dovato zeigt zu Woche 96 für vier Verträglichkeitsendpunkte einen signifikanten Vorteil.

Erstens war dies signifikant weniger Übelkeit. Es kam unter dem Dreifachregime Dolutegravir und Truvada nicht nur doppelt so häufig zu Übelkeit, sondern das Ereignis hielt mit durchschnittlich 38 Tagen auch doppelt so lange an. Hier ergibt sich unter Anwendung der vom IQWiG herangezogenen Schwellenwerte für den Endpunkt Übelkeit sogar ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Zweitens zeigte sich signifikant weniger

Schlaflosigkeit. – Drittens kam es zu signifikant weniger Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen des Nervensystems“. – Viertens gab es insgesamt, also in der Gesamtschau, auch signifikant weniger medikamentenassoziierte unerwünschte Ereignisse. In keinem patientenrelevanten Verträglichkeitsendpunkt zeigte sich zu Woche 96 ein negativer Effekt für Dovato.

Zusammenfassend sehen wir für die Population der nichtvorbehandelten Patienten zu Woche 96 also einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Nun komme ich noch zu den nachgereichten Daten für die vorbehandelten Patienten. Hier hatten wir im Dossier die Studie ASPIRE dargestellt und auch in Übereinstimmung mit dem IQWiG keinen Zusatznutzen abgeleitet. In der Zwischenzeit sind die 48-Wochen-Ergebnisse der TANGO-Studie verfügbar geworden. Bei der Studie TANGO handelt es sich um eine offene Studie mit virologisch supprimierten Patienten. In der Studie wird Dovato mit einer Fortführung der bisherigen stabilen Therapie verglichen. Das Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass bei Umstellung auf Dovato die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression gegeben ist.

Wie schon vielfach diskutiert, eignet sich dieses Studiendesign für die Zulassung in den USA – in der Tat fordert die FDA exakt dieses Design –, aber nicht für die Nutzenbewertung. Hierzu zwei Stichpunkte: Erstens gibt es ein hohes Verzerrungspotenzial auf der Endpunktebene der unerwünschten Ereignisse und dadurch erwartbar mehr unerwünschte Ereignisse im Switch-Arm, und zweitens entspricht die Umstellung von Patienten ohne Umstellungsindikation so wie in TANGO nicht der Versorgungsrealität. ViiV Healthcare sieht daher weiterhin für die Teilpopulation der vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Abschließend werde ich die drei wichtigsten Punkte noch einmal zusammenfassen: Erstens. Dovato erzielt eine dauerhafte Virussuppression mit null Resistenzen bei besserer Verträglichkeit. – Zweitens. Bei den vorbehandelten Patienten sehen wir den Zusatznutzen als nicht belegt an. – Drittens. Bei den nicht vorbehandelten Patienten sehen wir aufgrund der besseren Verträglichkeit einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Gerne stehen wir nun für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben Sie ganz herzlichen Dank, Frau Dymek, für diese Ausführungen. – Ich habe zunächst an die Fachgesellschaften eine Frage: Wie bewerten Sie den Stellenwert dieser Zweifachkombination für die Versorgung im Vergleich zu den etablierten Dreifachkombinationen, und gibt es in der Praxis Hinweise darauf, dass diese neue Zweifachkombination ein anderes Nebenwirkungsprofil als die bisherigen Dreifachkombinationen hat? Das würde mich einmal interessieren. – Wer fängt an? – Herr Professor Stellbrink.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Es gab in dem Gebiet eine gewisse Skepsis gegenüber der Reduktion der Medikamentenzahl auf zwei. Man muss sagen, dass die Studien, was die Suppression angeht, makellos aussehen. Insofern scheint es die gleiche virologische Aktivität zu haben.

Was die Nebenwirkungen angeht, muss man sicherlich Folgendes bedenken: In den GEMINI-Studien ist der Komparator ein TDF-basiertes Regime, und TDF hat systematisch etwas mehr Übelkeit zur Folge. Es ist eben nicht ganz klar, wie dies im Vergleich zu anderen empfohlenen Regimen aussähe. Die Europäische AIDS-Gesellschaft hat diese Kombination

bereits als empfohlen aufgeführt, mit der kleinen Einschränkung, dass bei unter 200 CD4-Zellen oder über 500 000 Viruslast, weil das Letztere ein Ausschlusskriterium für die Studie war, dieser Gebrauch dann nicht primär empfohlen wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich kann vielleicht noch ein bisschen ergänzen. – Meines Erachtens sind wir heute in der komfortablen Situation, dass wir die HIV-Patienten, und zwar sowohl die naiven Patienten als auch die vorbehandelten Patienten, wirklich ausgesprochen gut behandeln können. Sie haben es ja schon angesprochen: Wir haben sehr viele Dreifachkombinationstherapien, die zum Teil auch einen Zusatznutzen bekommen haben und die generell, so glaube ich, gut verträglich und gut wirksam sind.

Trotzdem sind es spannende Zeiten. Ich glaube, dass die jetzt hier zu diskutierende Kombination schon ein Türchen aufstößt. Das wird auch nicht die einzige Zweifachkombinationstherapie bleiben; in den nächsten Jahren werden weitere kommen. Generell ist jede Kombination, die neu kommt, immer gut, weil sie eine zusätzlich individualisierte Therapie erlaubt. Es gibt immer Kontraindikationen, Nebenwirkungen – wir haben gerade über TDF gesprochen –, Einschränkungen bezüglich der Nierenfunktion und Ähnliches. Insofern ist alles, was neu kommt und neue Perspektiven bietet, für Patienten eigentlich immer ein Vorteil. Das heißt aber nicht, dass der Druck zurzeit besonders groß ist. Wie gesagt, wir behandeln gut und haben viel Auswahl. – Sind Sie so nett und wiederholen Ihre zweite Frage? Sie habe ich bisher nicht beantwortet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Es ging darum, ob nun diese Zweifachkombination ein anderes Nebenwirkungsprofil hat als die bisherigen Dreifach-Kombinationen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Herr Stellbrink sprach es gerade schon an: Die modernen Dreifachtherapien sind extrem gut verträglich. Es kommt natürlich auch immer auf den Komparator an, mit dem Sie Substanzen vergleichen. Insofern wäre ich vorsichtig, das irgendwie einzuordnen. Aber es ist sicherlich eine gleichwertige Kombinationstherapie, erstaunlicherweise eben nur mit zwei Substanzen, im Vergleich zu den etablierten Dreifachkombinationen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Entschuldigung, erlauben Sie mir, noch kurz etwas zu ergänzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Zu der Vergleichsstudie TANGO muss man sagen, dass es natürlich für die Nutzenbewertung wegen dieses Verzerrungspotenzials nicht relevant sein kann, aber dass für uns klinisch die Information sehr wichtig ist, dass die Virämie weiterhin supprimiert bleibt, wenn wir von einem effektiven Regime auf ein anderes umstellen, für den Fall von Nebenwirkungen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend Frau Dymek.

Frau Dymek (ViiV): Ich will mich nochmals zum Komparator äußern. Dolutegravir/Truvada war die Vergleichstherapie. Das war erstens dadurch begründet, dass zum Zeitpunkt des Studienstarts von GEMINI im Juli 2016 das TAF in den meisten Ländern noch gar nicht verfügbar war. Aber abgesehen davon haben sich auch hinsichtlich der Wirksamkeit und der generellen Verträglichkeit in allen vorliegenden Studien zwischen dem TDF und dem TAF kaum Unterschiede gezeigt, ausgenommen natürlich in Bezug auf den Einfluss auf Nieren und Knochen. Jeder Wirkstoff bringt Nebenwirkungen mit. Wir vergleichen hier ja im Grunde nicht Therapie A versus Therapie B, sondern A versus A+. Das Plus hat eben an Wirksamkeit und Resistenzbarriere keinen Mehrwert mehr geliefert, bringt aber natürlich ein Nebenwirkungsprofil mit, so wie jeder Wirkstoff.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir haben nur eine kurze Frage zu Ihrer Rationale, keine Daten zur Lebensqualität zu erheben. Vielleicht könnten Sie, weil wir ja doch positive Effekte in den UEs sehen, noch einmal ausführen, warum Sie dies nicht erhoben haben.

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

Frau Bode (ViiV): Vielen Dank für die Frage. – Wir haben in allen drei Studien, also in den beiden GEMINI-Studien und in der TANGO-Studie, den EQ-5D erhoben, also das generische Messinstrument, das auch validiert und zur Messung der Lebensqualität weltweit anerkannt ist, und haben hier in der GEMINI-1-Studie sowohl zur Woche 48 als auch zum Zeitpunkt Woche 96 einen statistisch signifikanten Vorteil gesehen. Allerdings muss man sagen, dass zu Beginn der Studie die Lebensqualität der Patienten bereits auf einem sehr hohen Niveau war, sodass die Verbesserung natürlich nicht mehr in so großen Schritten erfolgen konnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Der EQ-5D ist ja quasi aus G-BA-Sicht kein Lebensqualitätsinstrument.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Biester.

Frau Biester: Ich habe eine Frage zu den nachgereichten 96-Wochen-Daten der GEMINI-Studien. Aus den Unterlagen zeigt sich, dass der Datenbankschluss für diese Daten der 4. April 2019 war. Der maßgebliche Zeitpunkt für Ihr Dossier war der 1. August 2019. Sie hatten das Dossier aber schon zu Anfang Juli eingereicht. Meine Frage: Warum haben Sie die 96-Wochen-Daten nicht schon mit dem Dossier dann zum maßgeblichen Zeitpunkt eingereicht?

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

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV): Ich kann den Datenbankschluss, den Sie hier zitieren, jetzt nicht überprüfen; aber wenn Sie es sagen, wird das sicherlich stimmen. Es ist einfach so, dass ein Studienbericht, der für uns dann die verbindliche Grundlage ist, zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlag, weil eben auch Datenbankschluss nicht bedeutet, dass die Daten final sind. Deshalb warten wir notgedrungen immer den Studienbericht ab. Er lag nicht vor; aber wir haben dann sofort mit dessen Vorliegen – das war dann circa einen Monat nach

der Einreichung des Dossiers – eben auch die zusätzlichen Analysen gefahren, die wir jetzt mit der Stellungnahme einreichen konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Behring.

Frau Dr. Behring: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mich interessiert Folgendes: Sie sagten eben, die TANGO-Studie sei hochverzerrt. Sie hatten aber im Dossier die ASPIRE-Studie dargestellt. Was sind die Unterschiede zwischen den beiden Studien hinsichtlich des Verzerrungspotenzials?

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV): Im Prinzip sind beide Studien von dem gleichen Verzerrungspotenzial betroffen. Insofern unterscheidet sich die Einschätzung nicht.

Im Dossier ist uns leider ein redaktioneller Fehler unterlaufen, dass wir einen Nebenwirkungsendpunkt da falsch eingegliedert haben, obwohl sich das sozusagen aus dem Kontext der Anhänge schon ein bisschen ergab. Aber wir treffen die gleiche Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene und auf Endpunktebene für ASPIRE und für TANGO; das unterscheidet sich also dahingehend nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Noch einmal Frau Behring.

Frau Dr. Behring: Die Patientenpopulation ist bei beiden auch gleich?

Frau Dymek (ViiV): Das Studiendesign war vergleichbar. Die Population unterschied sich insofern, als die Patienten tatsächlich etwas älter waren – das war der hauptsächliche Unterschied –, im Median in TANGO ungefähr 40 Jahre und in der ASPIRE-Studie 47 Jahre. Ansonsten waren sie sehr vergleichbar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe auch eine Frage zu den nachgereichten Unterlagen, und zwar zu den GEMINI-Studien, zu den 96-Wochen-Daten. Haben Sie da eine Subgruppenanalyse zur CD4-Zellzahl zu Baseline für den Endpunkt Viruslast vorgelegt? Und wenn ja, wie ist das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dymek.

Frau Dymek (ViiV): Es ergab sich ein Unterschied zu Woche 96 im Ansprechen in der ITT-Snapshot-Analyse in dieser sehr kleinen Subgruppe bei den Patienten mit unter 200 Helferzellen zu Baseline. Die Gruppe war klein, wie ich sagte, 63 Patienten versus 55 Patienten im Vergleichsarm. Wenn man genauer hinschaut, sieht man eben: Es gibt keinen Unterschied in der Wirksamkeit. In Zahlen bedeutet das: Drei virologische Versager nach zwei Jahren im Dovato-Arm, zwei virologische Versager im Vergleichsarm.

Es gab auch keinen Unterschied in der Verträglichkeit. Hier wieder in Zahlen: Es gab einen Abbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, das medikamentenassoziiert war, versus null im Vergleichsarm. Der Unterschied war durch mehr fehlende Werte im Dovato-Arm bedingt. In Zahlen: 14 versus 6 Patienten mit fehlenden Werten. Wegen der kleinen Grundgesamtheit resultiert daraus ein hoher prozentualer Unterschied. Wenn man eine von Ihnen angesprochene Sensitivitätsanalyse durchführt, die die fehlenden Werte eben nicht als

Versager berücksichtigt, so ergibt sich ein sehr hohes und vergleichbares therapeutisches Ansprechen von 94 Prozent versus 96 Prozent im Vergleichsarm.

Das ist eine vulnerable Gruppe; die Behörden haben sich das auch genau angeschaut. Ich zitiere hier aus dem EPAR; das ist frei übersetzt: Zusammenfassend sind die Daten auch für die Subgruppe der Patienten mit einer niedrigen CD4-Zellzahl zu Baseline überzeugend und ergeben entsprechend auch eine breite Zulassung ohne jegliche Einschränkung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Nachfrage, Herr Niemann, oder war es das? – Okay.

Herr Dr. Niemann: Nur ein Kommentar. Die Daten aus dem EPAR beziehen sich aber auf die 48-Wochen-Daten, oder?

Frau Dymek (ViiV): Das Bild zu Woche 96 hat sich kaum geändert, genau. Da sind es wieder nur die fehlenden Werte, die den Unterschied ausmachen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Herr Opitz, bitte.

Herr Opitz: Ich habe auch noch eine Nachfrage zum klinischen Stellenwert von Dovato, gerichtet an die Fachgesellschaften. Wenn man sich die 96-Wochen-Daten anschaut, zeigt sich aus meiner Sicht durchaus eine Tendenz zu einer geringeren Wirksamkeit vom Zwei-Drug-Regime zu dem Drei-Drug-Regime. Wenn man sich die angepasste Differenz ansieht, so lag sie nach 96 Wochen bei minus 3,4, initial bei 48 Wochen noch bei minus 1,7. Wenn man sich separat die GEMINI-1-Studie anguckt, also das untere Konfidenzintervall, lag dieser Wert bei minus 9,8, also knapp unterhalb der Nicht-Unterlegenheitsschwelle von minus 10 Prozent. Meine Frage ist: Wie behandeln Sie in der Praxis Patienten mit Erstdiagnose HIV vor dem Hintergrund dieser Daten, welche Therapieempfehlung geben Sie? Würden Sie empfehlen, den Patienten dieses Dovato zu geben, ein Zwei-Drug-Regime, oder doch eher eine Dreifachkombination?

Außerdem noch folgende Frage: In Bezug auf die niedrige CD4-Ausgangszahl gab es jetzt auch ein Votum von Ihnen. Dies würden Sie bei solchen Patienten nicht anfangen?

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

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich fange einfach an. – Ich glaube, das Entscheidende ist erst einmal bei einem Zweifach-Kombinationsregime tatsächlich, dass man sehen will, dass es nicht zu einem vermehrten virologischen Versagen mit Resistenzen kommt. Ich glaube, das ist das, wovor alle Angst haben, weil es dann auch entsprechend Therapiealternativen für den Patienten nimmt. Das war in den Studien definitiv nicht der Fall. Wir sehen ehrlicherweise – dafür sind die Studien auch gepowert – tatsächlich eine Nichtunterlegenheit gegenüber der Dreifachkombinationstherapie.

Die Einschränkung, die sie ansprechen, ist eine Einschränkung, die die EACS, die Europäische AIDS-Gesellschaft, in den aktuellen Guidelines vorgenommen hat. Das ist sicherlich ein Patientenkollektiv, einfach weil die Datenlage relativ dünn ist – das hatte der pharmazeutische Unternehmer auch schon angesprochen –, und ich glaube, das ist nicht unbedingt dem Umstand geschuldet, dass die Daten schlecht sind, sondern dass einfach nicht so super viele Daten da sind. Das wäre sicherlich ein Patientenkollektiv, bei dem ich

oder wir für die Dagnä in der Erstlinientherapie ein bisschen vorsichtig wären. Da gibt es dann aber auch entsprechende Alternativen.

Für alle anderen Patienten, so muss man ehrlicherweise sagen, spricht nichts dagegen, auch mit einer Zweifachkombinationstherapie, bestehend aus Dolutegravir und 3TC anzufangen. Die Datenlage ist halt so, auch wenn man nach sehr vielen Jahren des Dogmas eine Tripletherapie zu Beginn natürlich dann ein bisschen geprimt ist und wir uns da wahrscheinlich durchaus im Kopf noch einmal ein kleines bisschen umgewöhnen müssen. Aber es gibt ehrlicherweise keine Daten, die dagegensprechen.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Im Prinzip erkennt die Europäische AIDS-Gesellschaft das als eine der Optionen an, als empfohlene Therapie, mit diesen gewissen Einschränkungen, eben vor allem angesichts der Alternativen, die diese Einschränkungen eben nicht erfordern. Meines Erachtens herrscht im klinischen Gebrauch derzeit noch immer eine gewisse Vorsicht, wobei wir bei uns selber Folgendes analysiert haben: Wir haben weitaus überwiegend Patienten auf diese Kombination umgestellt und noch nicht viele Patienten neu eingestellt. Dies spiegelt ein bisschen wider, dass das Feld im Umbruch ist und dass sich das ändern kann, es aber im Augenblick noch mehr in Richtung Switch geht.

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

Herr Dr. Niemann: Nochmals meine Nachfrage an dem Punkt: Die Daten zu Woche 96 mit der Subgruppenanalyse zu CD4-Zellzahlen haben Sie auch eingereicht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV): Ja, die Daten befinden sich in den Anhängen zur Stellungnahme.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Ich habe auch noch eine Frage an den pU: Sind eigentlich Studien für therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche geplant? – Herr Dr. Walli.

Herr Dr. Walli (ViiV): Derzeit läuft schon eine Studie mit Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren. Wir sind auch in Gesprächen in Kollaboration mit Arbeitsgruppen, um zusätzlich noch eine zweite Studie mit Patienten in der Altersgruppe 5 bis 14 Jahre aufzulegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Behring.

Frau Dr. Behring: Herr Stellbrink, Sie haben gerade gesagt, Sie hätten schon viele Patienten auf diese Kombination umgestellt. Warum?

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Das ist häufig in der Antizipation einer Besserung von Nebenwirkungen passiert, wobei wir bisher nicht genug Daten haben, um zu sagen, ob das tatsächlich passiert, eben unter dieser Hypothese, dass zwei Medikamente helfen, die Nebenwirkungen eines Medikaments zu vermeiden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Weitere Nachfragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich Ihnen gern noch Gelegenheit geben, die Diskussion

zusammenzufassen und aus Ihrer Sicht eine Bewertung dazu noch abzugeben, wenn Sie wollen. – Wer macht das? – Frau Bode, bitte schön.

Frau Bode (ViiV): Ich danke Ihnen für die Diskussion, die wir hatten und für die Möglichkeit, noch mal abschließend als Hersteller Stellung zu nehmen. So möchte ich aus unserer Sicht die zwei wesentlichen Punkte gerne zusammenfassen.

Erstens. Dovato erzielt eine dauerhafte Virussuppression ohne Resistenzentwicklung bei eben besserer Verträglichkeit. Ein dritter Wirkstoff liefert also hinsichtlich Wirksamkeit und Resistenzbarriere keinen Mehrwert, birgt jedoch das Risiko von potenziellen Nebenwirkungen.

Zweitens. Bei den nicht vorbehandelten Patienten sehen wir aufgrund dieses besseren Verträglichkeitsprofils einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dovato. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Anhörung. Sie können sicher sein: Wir führen ja Wortprotokoll, dass alles, was hier gesagt worden ist, jetzt in die weiteren Beratungen mit einfließen wird. Ich möchte mich ausdrücklich bei Ihnen bedanken für die Auskünfte, die Sie uns gegeben haben und schließe hiermit die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12:20 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: 2018-B-251-Dolutegravir/Lamivudin

Stand: Januar 2019

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

siehe Übersicht II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

nicht angezeigt

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

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (*Beschluss vom 20. Dezember 2018*)
 Dolutegravir/Rilpivirin (*Beschluss vom 6. Dezember 2018*)
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) (*Beschluss vom 3. Mai 2018*)
 Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (*Beschluss vom 16. März 2018*)
 Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (*Beschluss vom 05.01.2017*)
 Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (*Beschluss vom 03.11.2016*)
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (*Beschluss vom 16.06.2016*)
 Rilpivirin (nAWG) (*Beschluss vom 16.06.2016*)
 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (*Beschluss vom 19.03.2015*)
 Cobicistat (*Beschluss vom 18.09.2014*)
 Dolutegravir (*Beschluss vom 07.08.2014*)
 Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) (*Beschluss vom 19.06.2014*)
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (*Beschluss vom 05.12.2013*)
 Rilpivirin (*Beschluss vom 05.07.2012*)
 Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (*Beschluss vom 05.07.2012*)

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)
zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/ Lamivudin	<p>Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)</p> <p>Dolutegravir/Lamivudin ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.</p>
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 (siehe Abschnitt 4.2). (Stand März 2018)
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Indinavir ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angezeigt. (Stand Januar 2016)
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. (Stand Mai 2018)

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<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. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Fosamprenavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1) (Stand Januar 2018)</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 (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor. Die Entscheidung für Atazanavir sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Februar 2018)</p>

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<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. 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 (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(Stand November 2017)</p>
<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. <p>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> <p>(Stand Juli 2018)</p>

Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir®	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. 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. (Stand Juni 2017)
Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®	Didanosin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. (Stand April 2016)
Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®	Stavudin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Stavudin sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). (Stand Oktober 2016)
Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. (Stand April 2018)

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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 (siehe Abschnitt 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. 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. (Stand Juli 2016)</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. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Tenofoviridisoproxil zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Tenofoviridisoproxil wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren. (Stand September 2018)</p>

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®	<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 (siehe Abschnitt 5.1).</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> <p>(Stand November 2016)</p>
--	--

Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)

Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch	<p>Nevirapin ist 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 (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(Stand Februar 2018)</p>
Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch	<p>Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm^3 oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI -basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p> <p>(Stand September 2016)</p>

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intelligence®</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). (Stand Juli 2017)</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). (Stand August 2017)</p>
<p>Doravirin J05AG06 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 NNRTI (nichtnukleosidische Reverse- Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand November 2018)</p>

Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

<p>Lamivudin/ Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch</p>	<p>Lamivudin/Zidovudin ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2). (Stand Februar 2018)</p>
---	---

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<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. (Stand August 2018)</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). Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird außerdem zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (Stand September 2018)</p>

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Abacavir/
Lamivudin/
Zidovudin
(ABC/3CT/AZT)
J05AR04
Trizivir®

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.

(Stand Januar 2018)

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<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).</p> <p>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.</p> <p>Es liegen keine Daten zur Kombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor. (Stand Mai 2018)</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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Juli 2018)</p>

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<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 (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofoviridisoproxil enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>(Stand September 2018)</p>
<p>Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Kindern über 2 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Lopinavir/Ritonavir auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen.</p> <p>(Stand Mai 2018)</p>
<p>Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®</p>	<p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>(Stand September 2018)</p>

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Darunavir/ 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®</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). (Stand September 2018)</p>
<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) J05AR18 Genvoya®</p>	<p>Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1(HIV-1) wie folgt angewendet: bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg; bei Kindern ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.) (Stand September 2018)</p>

¹ Derzeit nicht in Deutschland verfügbar.

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)

zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena- mid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey®</p>	<p>Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 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). (Stand September 2018)</p>
<p>Darunavir/ Cobi- cistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena- mid (DRV/COBI/FTC/ TAF) J05AR22 Symtuza®</p>	<p>Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 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/Tenofoviralfenamid sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (Stand: Juli 2018)</p>
<p>Dolutegravir/ Rilpi- virin (DTG/RPV) J05AR21 Juluca®</p>	<p>Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: Mai 2018)</p>

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)
zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafena- mid (BIC/FTC/TAF) J05AR20 Biktarvy®</p>	<p>Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: Juni 2018)</p>
<p>Doravirin/ Lamivu- din/ Tenofovir- disoproxil J05AR Delstrigo®</p>	<p>Delstrigo ist 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), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand: November 2018)</p>
<p>Andere antivirale Mittel</p>	
<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 (siehe Abschnitt 5.1). 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Oktober 2018)</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. (Stand November 2018)</p>

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

Dolutegravir/Lamivudin

Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)
zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®	Maraviroc ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (Stand April 2018)
Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	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. (Stand September 2018)
Andere therapeutische Mittel	
Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®	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. (Stand Juli 2018)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand Januar 2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-251 (Dolutegravir/Lamivudin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews.....	15
3.3 Systematische Reviews	19
3.4 Leitlinien.....	57
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	73
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	89
Referenzen	92

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AE	Adverse Events
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
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus 1
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 / ritonavir-boosted
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
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

1 Indikation

zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *HIV* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.11.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, 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 1455 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 40 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [13].

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 – Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 20. Dezember 2018 -

Anwendungsgebiet

Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Vergleichstherapie

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten

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

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
-

G-BA, 2018 [15].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 03. Mai 2018 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV bei jugendlichen Patienten 12 bis <18 Jahre)

Anwendungsgebiet

Stribild wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Stribild enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten

aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) enthalten.

Vergleichstherapie

Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren:

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [14].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018

Anwendungsgebiet

[laut Zulassung vom 16.05.2018]

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

Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [24].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 / 7. Juni 2018 - Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Anwendungsgebiet

Symtuza 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.

Vergleichstherapie

- a) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:
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) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren:
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
- c) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene:
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
- d) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren:
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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) bis d) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [18].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Januar 2017 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:
Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren:
Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene:
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
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren:
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) bis d) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [16].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. November 2016 - Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

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.

Vergleichstherapie

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
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.
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen

aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) bis d) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [22].

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

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.

Vergleichstherapie

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) bis d): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [23].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Rilpivirin

Anwendungsgebiet

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]

Vergleichstherapie

Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche im Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [27].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Anwendungsgebiet

Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen.

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

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

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt:

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.

- d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt:

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.

- e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren:

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

Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
b) bis e) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [25].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. September 2014 - Cobicistat

Anwendungsgebiet

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.

Vergleichstherapie

Ritonavir

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2014 [21].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. August 2014 - Dolutegravir

Anwendungsgebiet

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.

Vergleichstherapie

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:
Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren:
Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt:
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.
- d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt:
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.
- e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren:
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
- d) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- e) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [26].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juli 2014 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV, vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen mit Resistenzen assoziiert)

Anwendungsgebiet

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der

nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

[Erweiterung des Anwendungsgebiets um antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistenzen assoziiert sind]

Vergleichstherapie

Antiretroviral (ART) vorbehandelte Patienten:

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2013 [17].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2013 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

Anwendungsgebiet

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.

Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten:

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

b) Therapieerfahrene Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind:

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2012 [20].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Rilpivirin

Anwendungsgebiet

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.

Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2012 [19].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil

Anwendungsgebiet

Eviplera® wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet.

Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Mbuagbaw L et al., 2016 [34].

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 (Review)

Fragestellung

To determine which non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, either EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two nucleoside reverse

transcriptase inhibitors as part of initial antiretroviral therapy for HIV infection in adults and children.

Methodik

Population:

- 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
- excluded: pregnant or lactating women and children under five years of age.

Intervention:

- triple-drug antiretroviral combination regimens for initial therapy containing two NRTIs plus EFV at any dose (EFV + 2NRTIs)

Komparator:

- triple-drug antiretroviral combination regimens for initial therapy containing two NRTIs plus NVP at any dose (NVP + 2NRTIs)

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte:
 - percentage of participants achieving undetectable plasma HIV RNA concentration (viral load) over time (virological success)
 - mortality
 - progression to AIDS (clinical)
 - all severe adverse events
 - 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

Recherche/Suchzeitraum:

- 1996 bis August 2016
- MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and ClinicalTrials.gov to 12 August 2016. We searched LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) and the Web of Science, National Library of Medicine (NLM) Gateway from 1996 to 2009

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs, which included 3278 participants

Charakteristika der Population:

- Nur Erwachsene

Qualität der Studien:

Overall the quality of the evidence ranged from high to very low.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Baseline data reported?	Other bias
Ayala Gaytán 2004	?	?	-	?	+	+	+
Bonnet 2013a	+	+	-	+	+	+	+
Landman 2014	+	+	-	+	+	+	-
Manosuthi 2009a	?	?	-	+	-	+	+
Mateelli 2013	?	?	-	?	?	?	?
Núñez 2002	?	?	-	+	+	+	+
Sinha 2013	?	?	-	+	+	+	+
Sow 2006	?	?	?	?	?	?	?
Swaminathan 2011	+	+	-	+	+	+	+
van den Berg-Wolf 2008	+	+	+	+	+	+	+
van Leth 2004	+	+	-	+	+	+	-
Wester 2010	?	?	-	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- little or 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**: stat. significantly less in the EFV arms (RR 0.76, 95% CI 0.60 to 0.95; 4 trials, 988 participants; moderate quality evidence)
- **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)

Anmerkung/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.

3.3 Systematische Reviews

Antinori A et al., 2018 [4]

Efficacy and safety of boosted darunavir-based antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients: results from a meta-analysis of clinical trials

Fragestellung

To evaluate the efficacy, safety and tolerability of DRV/r-based regimens for treatment-naïve HIV-1-infected patients or ART-experienced patients using reported RCTs.

Methodik

Population:

- HIV-positive patients: ART-naïve, ART-experienced failing and ART-experienced virologically controlled subjects
- Adult patients

Intervention/ Komparator:

- DRV (in at least one study arm)

Endpunkte:

- Virological response rate (viral load < 50 copies/ml) at 48 and 96 weeks
- discontinuation rate due to (severe) adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- in September 2016 using the Medline and EMBASE databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- For the ART-naïve patients, we included eight studies in this meta-analysis covering a total of 4430 adult patients evaluated (four with 48 weeks of FU and four with 96 weeks of FU).
- For the ART-experienced patients, data were available from three studies for failing subjects (a total of 1440 adult patients evaluated) and from 11 studies for virologically controlled subjects (a total of 1553 adult patients evaluated).

Qualität der Studien:

- The included studies achieved adequate sequence generation, but allocation concealment was not reported in all studies. All studies reported statistical analyses of the outcomes and addressed any incomplete data, such as loss to follow-up. All RCTs included were open-label; therefore, the two domains of performance bias and attrition bias were deemed to have a high risk of bias.

Studienergebnisse:

- virological response rate
 - ART-naïve patients: In the intention-to-treat (ITT) analysis, the virological response rate with DRV/r was not significantly different from the comparator at weeks 48 and 96. A high degree of heterogeneity emerged between the RR estimates at week 48 (heterogeneity test $I^2 = 75\%$) and week 96 ($I^2 = 81\%$).
 - ART-experienced patients: At week 48, the ITT analysis of the treatment-experienced failing subjects showed that the virological response rate was significantly higher for DRV/r than for the comparator group (RR 1.45, 95% CI: 1.01–2.08), but the heterogeneity test showed high variability among the studies ($p < 0.0001$). Conversely, for the treatment-experienced virologically controlled DRV/r group, no significant difference was found between the DRV/r and comparator groups and the variability of the study estimate was low ($I^2 = 32\%$).
- Discontinuation rate
 - Discontinuation rate due to adverse events (AEs) (13 studies): The DRV/r safety profile was not significantly different from that of the comparator.
 - Regarding the discontinuation rate due to serious adverse events (SAEs) (10 studies): difference between the DRV/r and the comparator was also not significant.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The evidence shown in this analysis confirms that DRV/r is an effective regimen for ART-naive and ART-experienced subjects, with no differences from the comparator arms detected. DRV/r was safe and well tolerated in every group of subjects. The good safety profile of DRV when used in monotherapy is highlighted.

Kommentare zum Review

- use of different comparators in the studies, inhomogeneity in the study duration, use of different time points for the efficacy/safety assessments, the wide timespan of the studies considered
- All the RCTs were open-label

Huang Y et al., 2018 [29].

Assessing the Efficacy of Lopinavir/Ritonavir-Based Preferred and Alternative Second-Line Regimens in HIV-Infected Patients: A Meta-Analysis of Key Evidence to Support WHO Recommendations

Fragestellung

To analyze virologic suppression and effectiveness of LPV/r-based second-line therapy in HIV-infected patients.

Methodik

Population:

- HIV treatment experienced patients over 12 years old who failed first-line NRTI- based regimens and were switched to LPV/r plus 2-3 NRTI regimens.

Intervention/Komparator:

- Second-line ART with LPV/r (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- Viral suppression, CD4 cell counts, drug resistance, adverse events, and self-reported adherence

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, and EMBASE databases from inception to January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

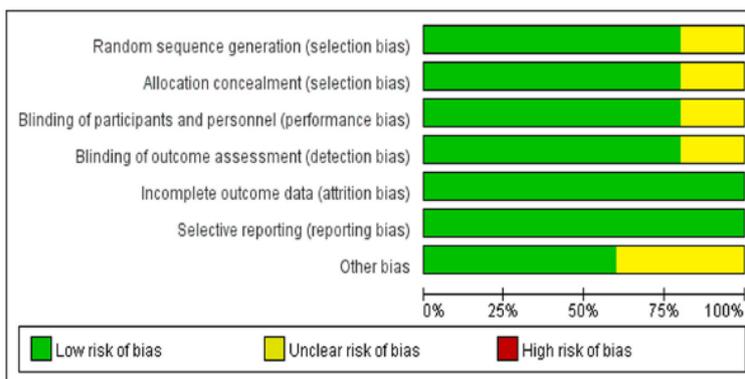
- Cochrane risk of bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies comprising 3,923 patients

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Virologic suppression: There was no significant difference between LPV/r combined with RAL and LVP/r plus 2-3 NRTIs (the current standard of care second-line regimen) at 48 weeks, 96 weeks and 144 weeks.
- CD4 cell count recoveries: No statistical significance was found in CD4 cell count recoveries between LPV/r plus 2-3 NRTIs and simplified regimens (LPV/r plus raltegravir) at 48 weeks, 96 weeks, and 144 weeks.
- Four studies indicated that the virus had low-level resistance to LPV/r, and the most common clinically significant PI-resistance mutations were 46I, 54V, 82A/82F, and 76V; however, no virologic failure due to LPV/r resistance was detected.
- In addition, no statistical significance was found between the two groups in self-reported adherence, grade 3 or 4 adverse events or serious events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis showed that LPV/r as a second-line ART regimen had good efficacy and little drug resistance. RAL plus LPV/r as an alternative second-line regimen was not inferior to LPV/r plus NRTIs in viral suppression, immunological reconstitution, grade 3 or 4

adverse events, serious events or treatment adherence. However, it is worth noting that RAL plus the LPV/r regimen was more likely to cause dyslipidemia.

Kommentare zum Review

- Most participants in the identified literature come from sub-Saharan African countries; few studies were contributed from other regions.
- two studies with the same participants and the same baseline characteristics, and the only difference was follow-up time.

Alzate Angel JC et al., 2017 [3].

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

Fragestellung

Systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials comparing fixed doses of Tenofovir Disoproxil Fumarate / Emtricitabine (TDF/FTC), Abacavir / Lamivudine (ABC/3TC) and Zidovudine / Lamivudine (ZDV/3TC)

Methodik

Population:

- patients over 13 years of age with a confirmed diagnosis of HIV
- who were not previously exposed directly to any antiretroviral drug

Intervention / Komparator:

- fixed doses of Tenofovir Disoproxil Fumarate / Emtricitabine (TDF/FTC), Abacavir / Lamivudine (ABC/3TC) and Zidovudine / Lamivudine (ZDV/3TC)

Endpunkte:

- mortality
- clinical progression to AIDS
- virological response to antiretroviral therapy defined as the 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);
- adherence to treatment
- immunological failure (CD4 count falling from baseline or persistently less than 100 cells/ μ L)
- hypersensitivity reaction to ABC (multiple organ syndrome occurring within the first 6 weeks after initiating ABC treatment)
- proportion of new cases of Acute Myocardial Infarction (AMI) or Acute Cerebrovascular Disease (CVD) after initiating antiretroviral therapy

- bone marrow suppression defined as the proportion of new cases of anemia and/or neutropenia after initiating antiretroviral therapy, lactic acidosis; lipodystrophy; renal abnormalities (tubulopathies, nephrolithiasis, interstitial nephritis); osteopenia, osteoporosis

Recherche/Suchzeitraum:

- 1995 until May 2014
- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), African Index Medicus (AIM), International Clinical Trials Registry Platform (WHO), ClinicalTrials.

Qualitätsbewertung der Studien:

- criteria recommended by Cochrane Collaboration and the Review Manager 5.3 program

Ergebnisse

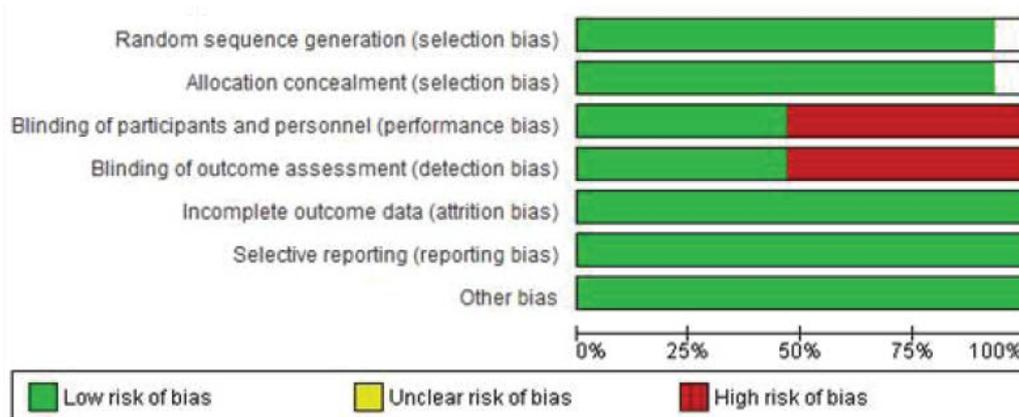
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 clinical trials

Charakteristika der Population:

- In all studies the random assignment was made on the basis of nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors.
- Three studies assigned efavirenz (EFV) as the third drug in both branches. One study randomly assigned TDF/FTC or ABC/3TC to EFV or atazanavir/ritonavir (ATV/r). A further study assigned ATV/r as the third drug. Finally, one study assigned lopinavir /ritonavir (LPV/r) as the third medication and one more randomized assignment with the entire treatment schedule ABC/3TC plus dolutegravir (DTG) or TDF/FTC plus EFV.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Direct comparisons:
 - Mortality: No differences were found in mortality in any of the comparisons.
 - Clinical progression to AIDS: Only one study with no differences between ABC/3TC and ZDV/3TC

- Proportion of patients with viral load of <50 copies/mL at 48 weeks: ZDV/3TC vs. TDF/FTC: Only one study with ZDV/3TC inferior to TDF/FTC with RR (95% CI): 0.88 (0.79 - 0.98). No differences were found in the other comparisons.
- Proportion of patients with viral load of <50 copies/mL at 96 weeks: ABC/3TC vs. TDF/FTC: ABC/3TC inferior to TDF/FTC: RR (95% CI): 0.95 (0.92 - 0.98), I²=1%. ABC/3TC vs. ZDV/3TC: no data. ZDV/3TC vs. TDF/FTC: No differences were found.
- Virological failure: No differences were found in any of the comparisons
- Indirect comparisons:
 - Network meta-analysis could only be carried out with TDF/FTC vs. ZDV/3TC, and the proportion of patients with virological response, with no differences at 48 weeks nor at 96 weeks.
- Subgroup analysis were performed by third drug and by level of viral load prior to treatment, and found no differences in virological control.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results obtained in this meta-analysis suggest significant differences in effectiveness outcomes (proportion of patients with viral load of <50 copies/mL) when direct comparisons were evaluated between ABC/3TC vs. TDF/FTC at 96 weeks or ZDV/3TC vs. TDF/FTC at 48 weeks, in favor of TDF/FTC. However, all comparisons were assessed by subgroup analysis, as the review of baseline characteristics in each study made it clear that there were differences in the third drug used, which generated clinical heterogeneity that did not allow for these results to be initially concluded as valid.

Balayan T et al., 2017 [5].

Ritonavir-Boosted Darunavir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Other Regimens for Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV Infection: A Systematic Review

Fragestellung

To review the efficacy and safety of DRV/r in combination with two NRTIs compared to the current WHO standard regimens of efavirenz (EFV), DTG, LPV/r, ATV/r, and RAL with two NRTIs.

Methodik

Population:

- HIV-1-infected, ART-naive adults and adolescents

Intervention:

- DRV/r plus two NRTIs

Komparator:

- EFV, ATV/r, LPV/r, DTG, and RAL plus two NRTIs

Endpunkte:

- Viral Suppression, Mortality, Severe Adverse Events

Recherche/Suchzeitraum:

- to 6/2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Literatura Latino Americana em Ciencias da Saude (LILACS), PubMed, and Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs (2,986 participants)

Qualität der Studien:

- Overall bias risk was moderate. Evidence quality was also moderate.

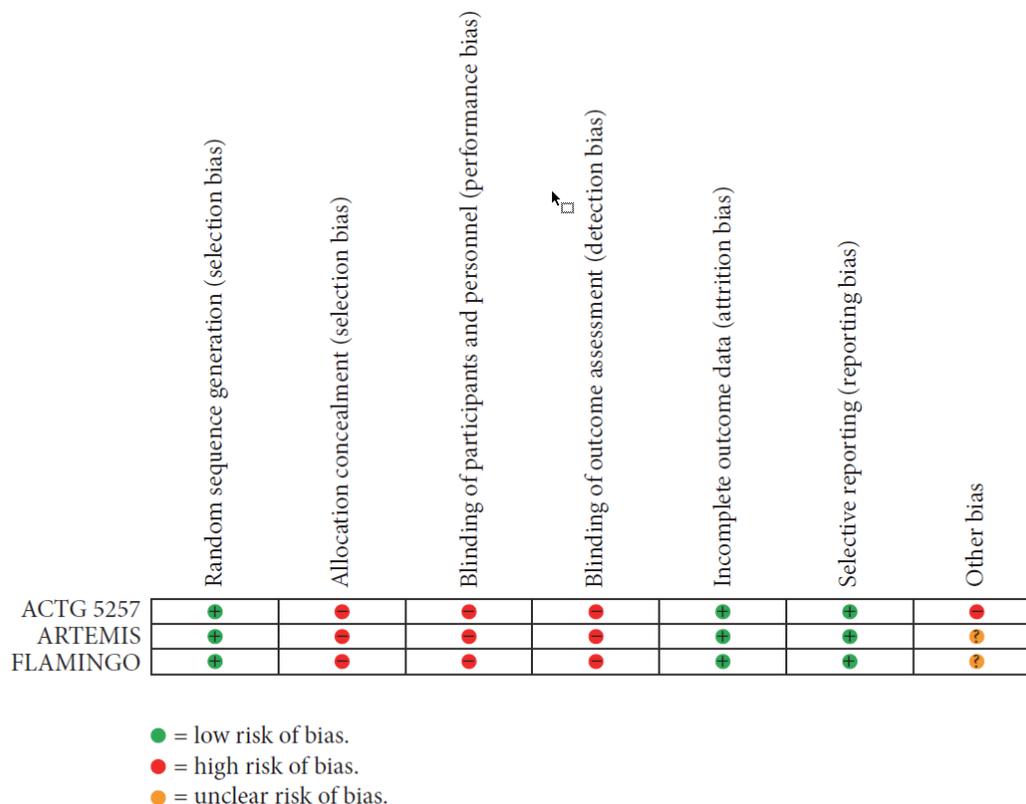


FIGURE 4: Risk of bias. Review authors' judgments about each risk of bias item for included studies.

Studienergebnisse:

- Viral load suppression:
 - In plasma viral load suppression, DRV/r outperformed ritonavir-boosted lopinavir at 48 weeks (RR 1.13, 95% CI 1.03–1.25), 96 weeks (RR 1.11, 95% CI 1.02–1.21), and 192 weeks (RR 1.20, 95% CI 1.07–1.35).
 - DRV/r was similar to dolutegravir at 48 weeks but less effective at 96 weeks (RR 0.84, 95% CI 0.75–0.93).

- At 96 weeks, DRV/r underperformed raltegravir (RR 0.94, 95% CI 0.88–0.99) but was similar to ritonavir-boosted atazanavir.
- Mortality: no significant differences in mortality in any trial between patient arms randomized to DRV/r and those randomized to other regimens.
- Severe Adverse Events:

DRV/r versus LPV/r (ARTEMIS)	Events, DRV/r	Total, DRV/r	Events, LPV/r	Total, LPV/r	RR (95% CI)
≥1 SAE (192 weeks)	55	343	72	346	0.77 (0.56–1.06)
≥1 SAE (96 weeks)	34	343	55	346	0.62 (0.42–0.93)
≥1 SAE (48 weeks)	25	343	41	346	0.62 (0.38–0.99)

DRV/r versus DTG (FLAMINGO)	Events, DRV/r	Total, DRV/r	Events, DTG	Total, DTG	RR (95% CI)
≥1 SAE (96 weeks)	36	245	21	243	1.70 (1.02–2.83)
≥1 SAE (48 weeks)	13	245	26	243	0.50 (0.26–0.94)

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found three RCTs that directly compared DRV/r with other regimens for initial treatment of HIV infection in adults and adolescents. DRV/r appears to be superior to LPV/r in terms of durable viral suppression and immunologic recovery, inferior to DTG and RAL and similar to ATV/r. DRV/r-containing regimens should be considered in future international guidelines for initial therapy of HIV infections, but its utility has likely been eclipsed by better performing integrase inhibitor regimens.

Ewald H et al., 2017 [11].

Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis
Fragestellung

Fragestellung

to provide a consistent overview of the available randomized trial evidence on benefits and harms of switching to TDF-based treatments.

Methodik

Population:

- HIV-infected adults who had received ART not containing TDF (i.e. ART-experienced, TDF-naïve patients)

Intervention / Komparator:

- switching to a TDF-containing regimen with maintaining or switching to another non-TDF-containing regimen

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.

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 1/2015
- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Science Citation Index, and the WHO Global Health Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 RCTs, n=2.210

Charakteristika der Population:

- In 3 RCTs treatment switch aufgrund von Therapieversagen, bei 14 aufgrund von Lipidstörungen

Qualität der Studien:

- All but one study had a high risk of bias.

Studienergebnisse:

- Mortalität (TDF-based regimens vs. other regimens)
 - No stat. significant difference: RR 0,69 (95%-CI 0,20;2,37), $I^2=0\%$, 9 RCTs, n=1.598
- Frakturen
 - No stat. significant difference: RR 0,65 (95%-CI 0,08;5,18), $I^2=0\%$, 3 RCTs, n=427
- CD4 Count
 - No stat. significant difference: MD $-13,76$ cells/mm³ (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)
 - No stat. significant difference: RR 1,02 (95%-CI 0,98;1,07), $I^2=12,6\%$, 8 RCTs, n=1.300
- Lipidwerte
 - All effect estimates indicated decreases of lipid levels (statistically significant for total cholesterol and triglycerides) in TDF-based regimens compared to other regimens

Anmerkung/Fazit der Autoren

- 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 BMD. Effects on eGFR were inconsistent
- The evidence is limited by the high risk of bias.

Kanters S et al., 2017 [31].

Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

Comparative effectiveness and safety of available second-line ART regimens for adults and adolescents in whom first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based regimens have failed.

→ systematic review and network meta-analysis

Methodik

Population:

- treatment experienced adults and adolescents with HIV, in whom a WHO-recommended first-line NNRTI-based regimen had failed, and who switched to ritonavir-boosted protease inhibitor, INSTI, or a ritonavir-boosted protease inhibitor plus INSTI regimens

Intervention/Komparator:

- Second-line ART regimens (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- Viral suppression, mortality, AIDS-defining illnesses or WHO stage 3–4 disease, discontinuations because of adverse events, serious adverse events.
- Mean change in CD4 cell counts was included as a secondary outcome.

Recherche/Suchzeitraum:

- published from Jan 1, 1996, to Aug 8, 2016
- EMBASE, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for reports

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 papers pertaining to eight studies. These studies included 4778 patients from five continents, and most studies were from resource-limited settings.
- Six studies (five randomised controlled trials and one observational cohort study) including 3248 participants reported outcomes for viral suppression at 48 weeks, providing six distinct regimens that could be compared in the network meta-analyses.

Qualität der Studien:

- The quality of evidence in the included studies was heterogeneous, and was mostly of low or very low quality, with higher quality evidence for viral suppression and discontinuation outcomes. For viral load suppression, there was high quality evidence for the comparison between ritonavir-boosted lopinavir plus two NRTIs and ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir or with raltegravir induction, and moderate quality evidence for the comparison of ritonavir-boosted darunavir plus two NRTIs with the ritonavir-boosted lopinavir plus two NRTIs standard of care. Evidence for discontinuation outcomes was also of moderate quality.

Studienergebnisse:

The network was centred on ritonavir-boosted lopinavir plus two nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors.

- Ritonavir-boosted lopinavir monotherapy was the only regimen inferior to others. With the lower estimate of the 95% credible interval (CrI) not exceeding the predefined threshold of 15%, evidence at 48 weeks supported the non-inferiority of ritonavir boosted lopinavir plus raltegravir to regimens including ritonavir-boosted protease inhibitor plus two NRTIs with respect to viral suppression.
- Estimated efficacy of ritonavir-boosted darunavir was too imprecise to determine non-inferiority.
- Overall, regimens did not differ significantly with respect to continuations, AIDS-defining illnesses or WHO stage 3–4 disease, or mortality.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, evidence derived from this meta-analysis supports (with heterogeneous quality of evidence) WHO's long-standing approach to the management of virological failure of second-line ART: ritonavir-boosted atazanavir or lopinavir plus two NRTIs. The current evidence provides no support for the belief that a ritonavir-boosted darunavir regimen would have any advantage over the current standard of care. With the exception of ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir, the evidence base is unable to provide strong support to alternative second-line options. Results of this systematic review clearly show a crucial absence of evidence informing the choice of second-line ART regimens. More clinical trials, particularly with alternative backbones and ritonavir-boosted darunavir, are needed to better guide WHO treatment strategy and policy, and to guide countries in their use of second-line regimens.

Kommentare zum Review

- Important outcomes, including mortality and AIDS defining illnesses, were limited by a very low number of events
- Studies were from various settings, including low-income, middle-income, and high-income, with most from low-income and middle-income countries.

Menshaw A et al., 2017 [35].

Efficacy and safety of atazanavir/ritonavir-based antiretroviral therapy for HIV-1 infected subjects: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

meta-analysis to compare the efficacy, safety, and metabolic effects of ATZ/r regimen versus commonly used antiretroviral drugs such as lopinavir (LPV) and darunavir (DRV) in HIV-1-infected patients

Methodik

Population:

- HIV-1–infected patients

Intervention:

- atazanavir boosted with ritonavir

Komparator:

- lopinavir or darunavir boosted with ritonavir

Endpunkte:

- Efficacy outcomes included virological failure (at 48 and 96 weeks), proportion of patients with plasma HIV RNA < 50 copies/ml (at 4, 12, 24, 36, 48, 72, and 96 weeks), and increase in CD4 cell count (cells/l) (at 48 and 96 weeks).
- Safety measures included the incidence of adverse events (AEs) leading to withdrawal (at 48 weeks), treatment-related grade 2–4 AEs (at 48 weeks), serious adverse events (SAEs) (at 48 weeks), grades 2-4 treatment-related diarrhea (at 48 and 96 weeks), nausea (at 48 and 96 weeks), vomiting (at 48 weeks), fatigue (at 48 weeks), rash (at 48 weeks), and jaundice (at 48 and 96 weeks).

Recherche/Suchzeitraum:

- until August 2016
- PubMed, Scopus, Embase and Cochrane CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (3292 patients)
- four of which compared ATZ/r to DRV/r and five of which compared ATZ/r to LPV/r

Charakteristika der Population:

- In den Einzelstudien scheinen überwiegend Erwachsene ab 19 Jahren eingeschlossen zu sein.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aberg et al. 2012	+	?	-	-	+	+	-
Andersson et al. 2012	+	+	-	-	+	+	?
Johnson et al. 2005	+	?	-	-	+	+	-
Mallolas et al. 2009	+	?	-	-	+	+	?
Martinez et al. 2014	+	+	-	-	+	+	?
Miro et al. 2015	+	+	-	-	+	+	?
Molina et al. 2010	+	+	-	-	+	+	-
Ofoftokun et al. 2015	+	?	-	-	?	+	?
Saunoy et al. 2014	+	?	-	-	+	+	?

Studienergebnisse:

- Virological failure (3 RCTs): no sign. difference between ATZ/r and LPV/r. No significant heterogeneity was found.
- Proportion of patients achieving HIV RNA<50 copies/ml (4 RCTs)
 - At week 4, 12, 24, 36, 48, and 72: no sign. difference between ATZ/r and LPV/r
 - At >= 96 weeks: the summary risk ratio favored the ATZ/r-treated group (RR 1.09, 95% CI [1.01, 1.17], p =0.02)
- CD4 cell count (cells/l) (4 RCTs, 1347 participants): no sign. difference between ATZ/r and LPV/r
- Safety outcomes:
 - The ATZ/r group had a lower incidence of grade 2-4 treatment-related diarrhea, compared to LPV/r at both 48 weeks (RR 0.23, 95% CI [0.13, 0.39], p <0.00001) and 96 weeks (RR 0.21, 95% CI [0.12, 0.36], p <0.0001); Similarly, the ATZ/r group was inferior to LPV/r in terms of nausea at 48 weeks (RR 0.54, 95% CI [0.34, 0.87], p = 0. 01), but a marginally significant lower rate of nausea was observed at 96 weeks posttreatment (RR 0.59, 95% CI [0.35, 1.01], p =0.05).
 - The rate of jaundice was significantly higher in ATZ/r treated patients, compared to those who received the LPV/r regimen. This effect was consistent across the studied endpoints: 48 weeks (RR 23.79, 95% CI [3.23, 175.16], p = 0.002) and 96 weeks (RR 25.77, 955 CI [3.51, 189.20], p =0.001).
 - No significant difference was found between ATZ/r and LPV/r groups regarding the other safety outcomes.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The ATZ/r regimen was generally as effective and well-tolerated as the LPV/r regimen for the treatment of HIV-1 patients.

Kommentare zum Review

- Studien zum Vergleich ATZ/r mit DRV/r: nur metabolische Endpunkte berichtet

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

Fragestellung

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.

Methodik

Population:

- Erwachsene mit oder ohne vorherige ART aber ohne Therapieversagen oder Resistenzbildung

Intervention:

- dual-drug (from two independent classes) ART regimens

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)
- Use of ritonavir or cobicistat as a boosting strategy was allowed in either group and not counted as an additional drug

Endpunkte:

- 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
- Sekundär: serious adverse events (SAE); adverse events (AEs) leading to treatment discontinuation; and development of any major resistance mutations

Recherche/Suchzeitraum:

- between 01.01.2008 and 31.12.2015
- Primary search in Medline, Embase (via OVID), and the Cochrane Trial Registry

Qualitätsbewertung der Studien:

- Keine Nutzung eines standardisierten Instrumentes, sondern Extraktion und Untersuchung folgender Qualitätskriterien: method of concealment and blinding, completeness of outcome data, loss to follow-up, trial registration and publication status

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 RCT

Charakteristika der Population:

- All but one trial used a protease inhibitor as one of the dual drugs.
- Three first-line trials and two switch trials used maraviroc as one of the dual drugs.
- About 4052 (83%) of 4857 participants in the first-line and switch studies analysed were men, mean age was about 39·8 years (SD 3·6), mean CD4 cell count was 400 cells per μL (SD 145·6; 311 cells per μL [SD 65·7] in first-line studies and 591 cells per μL [SD 59·4] in switch studies). Mean viral load at baseline was about 4·6 log₁₀ copies per mL (SD 0·20) in the first-line studies.

Qualität der Studien:

- Nicht in Gesamtheit bewertet.
- All trials except one were open label.
- Loss to follow-up was low in all studies.
- Five studies have not been published but have been presented at conferences

Studienergebnisse:

Primärer Endpunkt: failure to achieve virological suppression at week 48

- No stat. significant difference between dual-therapy and triple-therapy
 - all studies: RR 1,14 (95% CI 0,91;1,43), $I^2=59,1\%$, $p<0,0001$
 - first-line: RR 1,17 (0,94;1,47), $I^2=50,6\%$, 11 RCTs, $p=0,027$ $n=3.244$
 - switch: RR 1,21 (0,72; 2,02), $I^2=67,3\%$, 10 RCTs, $p=0,001$ $n=1.577$
 - alle Studien ohne Maraviroc: RR 1,06 (0,85;1,32), $I^2=45,1\%$, $p=0,026$, 16 RCTs, $n=3.491$
 - Studien mit hoher Viruslast: RR 1,24 (1,03;1,49), $I^2=12,8\%$, $p=0,325$, 10 RCTs, $n=1.103$

Sekundäre Endpunkte

- 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 ($I^2=0,0\%$)
- The OR of for resistance mutations in dual-therapy group was 2,11 (95% CI 1,32–3,36) with negligible or low heterogeneity ($I^2=0,0\%$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

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.

Kommentare zum Review

Eingeschränkte Qualitätsbewertung der Studien

Borges AH et al., 2016 [6].

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

Fragestellung

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.

Methodik

Population:

- treatment-naive HIV+ participants (Treatment naive was defined as absent or limited previous exposure to cART)
- Trials restricted to paediatric participants were excluded.

Intervention:

- NRTI backbone with NNRTI (nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors)

Komparator:

- NRTI backbone with PI/r (ritonavir-boosted protease inhibitor)

Endpunkte:

- primär: Tod oder klinischer Progress 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)
- sekundär: Tod jeglicher Ursache, Progression zu AIDS, Therapieabbruch (wg. Toxizität oder fehlender virologischer Response), CD4⁺-Counts, HIV RNA Level

Recherche/Suchzeitraum:

- up to February 2016
- the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, and EMBASE for eligible trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 29 RCTs (9.047 participants)

Charakteristika der Population:

- Of 4569 participants assigned to an NNRTI-based regimen, 3510 received efavirenz and 1059 received nevirapine.
- Of 4478 participants assigned to a PI/r-based regimen, 2600 received lopinavir/r, 1627 received atazanavir/r, and 251 received another PI/r.
- Mittlere bzw. medianes Alter der Einzelstudien liegt zwischen 29 und 44

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)-objective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias)-subjective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
ACTG A5142	●	●	●	●	●	●	●
ACTG A5202	●	●	●	●	●	●	●
ADVIANZ	●	●	●	●	●	●	●
ADVIANZ-3	●	●	●	●	●	●	●
ALTAIR	●	●	●	●	●	●	●
ARTEN	●	●	●	●	●	●	●
Cameroon	●	●	●	●	●	●	●
CLASS	●	●	●	●	●	●	●
FIRST	●	●	●	●	●	●	●
HIPPOCAMPE	●	●	●	●	●	●	●
Henda	●	●	●	●	●	●	●
INCA	●	●	●	●	●	●	●
KISS	●	●	●	●	●	●	●
LAKE	●	●	●	●	●	●	●
Lapadida	●	●	●	●	●	●	●
LIPOTAR	●	●	●	●	●	●	●
Lubumbashi	●	●	●	●	●	●	●
Marin	●	●	●	●	●	●	●
NEWART	●	●	●	●	●	●	●
NORTH-HAI	●	●	●	●	●	●	●
OCTANE 1	●	●	●	●	●	●	●
OCTANE 2	●	●	●	●	●	●	●
PHIDSA II	●	●	●	●	●	●	●
PROMOTE	●	●	●	●	●	●	●
RIFART	●	●	●	●	●	●	●
Sierra Leone	●	●	●	●	●	●	●
SISTER	●	●	●	●	●	●	●
SUPPORT	●	●	●	●	●	●	●
TRIZEFAL	●	●	●	●	●	●	●

- All trials had low risk of selection bias due to sequence generation and allocation concealment, except 2 where it was judged as unclear.
- All trials used an open label design, leading to high risk of performance bias from lack of blinding of participants and personnel.
- The majority of trials had low risk of bias due to incomplete outcome data and selective outcome reporting.

Studienergebnisse:

Patient or Population: Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus-Positive Persons Enrolled in Randomized Controlled Trials
 Settings: Worldwide
 Intervention: NNRTI-based cART
 Comparator: PI/r-based cART

Outcomes (Time Frame of Absolute Effect)	Absolute Effects From Studies ^a (95% CI)			Relative Effect 95% CI	No. of Participants (Studies), Follow-up	Quality of the Evidence (GRADE)	Comments
	PI/r	NNRTI	Difference with NNRTI				
Death or disease progression	115 per 1000	118 per 1000	3 more per 1000 (15 fewer-25 more)	RR 1.03 (.87-1.22)	3825 (12)	High	
Death	48 per 1000	50 per 1000	2 more per 1000 (7 fewer - 12 more)	RR 1.04 (.86-1.25)	8311 (22)	High	
Progression to AIDS	60 per 1000	60 per 1000	0 fewer per 1000 (12 fewer- 15 more)	RR 1.00 (.80-1.25)	4740 (13)	High	
Treatment discontinuation overall	265 per 1000	297 per 1000	32 more per 1000 (19 fewer- 93 more)	RR 1.12 (.93-1.35)	8249 (24)	Moderate	Heterogeneity 80%
Treatment discontinuation due to toxicity	77 per 1000	93 per 1000	16 more per 1000 (10 fewer- 52 more)	RR 1.21 (.87-1.68)	6195 (21)	Low	Lack of blinding, wide 95% CI and heterogeneity 60%
Treatment discontinuation due to virologic failure	59 per 1000	93 per 1000	34 more per 1000 (5 more - 103 more)	RR 1.58 (.91-2.74)	5371 (17)	Moderate	Heterogeneity 69%
Virologic suppression at week 48	658 per 1000	678 per 1000	20 more per 1000 (13 fewer- 59 more)	RR 1.03 (.98-1.09)	6526 (18)	Moderate	Heterogeneity 68%
Mean CD4 increase at week 48	Mean	Mean	Mean difference 4.7 cells lower (14.2 lower - 5.8 higher)		6040 (17)	High	
Non-AIDS death	15 per 1000	11 per 1000	4 fewer per 1000 (10 fewer - 8 more)	RR 0.71 (.33-1.55)	2205 (12)	Moderate	<30 events

GRADE Working Group grades of evidence as follows: High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

Abbreviations: cART, combination antiretroviral therapy; CI, confidence interval; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; NNRTI, nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitors; RR, risk ratio.

^a The basis for the control group absolute risks from the studies is mean risk across study(ies) unless otherwise stated in comments. The intervention absolute risk and difference is based on the risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

Anmerkung/Fazit der Autoren

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.

Kommentar zum Review

Es ist unklar, ob Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen wurden.

Jesson J et al., 2016 [30].

Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To assess adverse events in children and adolescents with HIV receiving ART containing abacavir.

Methodik

Population:

- HIV-infected children and adolescents, aged 0–18 years, on any ART regimen containing abacavir

Intervention:

- Abacavir

Komparator:

- regimens without abacavir

Endpunkte:

- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, ScienceDirect, Directory of Open Access Journals, Popline, Cochrane Databases, ScienceDirect, and clinical trial registries, from Jan 1, 2000, to March 1, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- nine studies collected information about 2546 children, of whom 1769 (69%) were on abacavir regimens
- 3 RCTs zur Fragestellung
- 6 non-RCTs

Qualität der Studien:

	Study design	Selection bias	Blinding	Types and definitions of outcomes measured	Outcome comparison of ABC vs non-ABC	Sample size	LTFU bias (≥10%)	Confounding considered	Overall risk of bias
Palma et al. 2007 ⁷⁷	Prospective before-and-after study	No	No	ABC-HSRs, grade 3 and 4 AEs assessed according to the Standard Paediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG) toxicity grading scale	Yes	Very small	NR	No	High
Scherpbier et al. 2007 ⁷⁵	Prospective cohort	Yes; exclusion of children with HLA B5701 genotype unfavourable to ABC use	No	ABC-HSR, AE defined as any clinical sign or symptom or meaningful laboratory test abnormality possibly or probably related to the study drug graded with National Institute of Allergy and Infectious Diseases toxicity tables	No	Small	NR	No	High
Fortuny et al. 2014 ⁴⁴	Prospective cohort	No	No	ABC toxicity, measurement of growth parameters, laboratory abnormality, and AEs graded with the Division of AIDS Toxicity Table (2004)	No	Sufficient	NR	No	Moderate
Langs-Barlow et al. 2013 ²⁶	Retrospective cohort	No	No	Mitochondrial disease assessed with the Mitochondrial Disease Criteria and the Enquête Périnatale Française criteria	Yes	Small	NR	No, only univariate analyses	High
Saavedra-Lozano et al. 2006 ⁷³	Prospective cohort (follow-up of a single-arm clinical trial)	Yes; only children with HIV-associated encephalopathy	No	ABC toxicity, laboratory abnormality, and AE; definition not detailed	No, all on ABC	Very small	No	No	High
Nahriya-Ntege et al. 2011 ⁷²	Prospective cohort (follow-up of the ARROW RCT)	Yes; only surviving children explored (46 deaths and 11 LTFU excluded)	No	All serious AEs such as ABC-HSR events assessed by independent clinical review board	No, all on ABC	Large	No	No	High
Musiime et al. 2014 ⁴³	Randomised clinical trial (3 arms)	No	NR	ABC toxicity, clinical grade 2/3/4 or grade 3/4 laboratory AE confirmed/validated by blinded endpoint review	Yes	Large	No	NR	Very low
Saez-Llorens et al. 2001 ²¹	Randomised clinical trial	No	Double-blind	ABC toxicity, clinical and laboratory AE graded according to the Division and AIDS Toxicity Grading Table for Pediatric Adverse Experiences	Yes	Sufficient	Yes (10%)	No	Low
PENTA 5, 2002 ²⁰	Randomised clinical trial	No	Blinded for NFV but not ABC	ABC toxicity, clinical and laboratory grade 3 or 4 AE according to Toxic effects criteria of the US National Cancer Institute	Yes, but not detailed for all outcomes	Sufficient	No	No	Low

ABC=abacavir. LTFU=lost-to-follow-up. HSR=hypersensitivity reaction. AE=adverse event. NR=not reported. RCT=randomised controlled trial. NFV=nelfinavir.

Table 2: Assessment of risk of bias for included studies in the abacavir systematic review (2000–15)

Studienergebnisse:

- Among children and adolescents taking abacavir, hypersensitivity reactions (eight studies) had a pooled incidence of 2,2% (95% CI 0,4–5,2)
- Treatment switching or discontinuation (seven studies) pooled incidence was 10,9% (2,1–24,3)
- Grade 3–4 adverse events (six studies) pooled incidence was 9,9% (2,4–20,9); and adverse events other than hypersensitivity reaction (six studies) pooled incidence was 21,5% (2,8–48,4).
- In the three randomised clinical trials with comparative data, no increased risk of hypersensitivity reaction, grade 3 or 4 events, or death was noted for abacavir relative to non-abacavir regimens.
- None of the reported deaths were related to abacavir.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Abacavir-related toxicity occurs early after ART initiation and is manageable. Abacavir can be safely used for first-line or second-line antiretroviral regimens in children and adolescents, especially in sub-Saharan Africa where HLA B5701 genotype is rare.

Kommentare zum Review

- High heterogeneity between studies

- Schlussfolgerungen basieren auf randomisierten und nicht-randomisierten Studien.

Kanters S et al., 2016 [32].

Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- adults and adolescents (aged 12 years or older) with HIV

Intervention /Komparator:

- Triple-Therapie mit 2 NRTIs und einem 3. Regime-definierendem Wirkstoff
- Vergleich der Triple-Therapien anhand des 3. Wirkstoffs
- Lamivudine and emtricitabine were regarded as interchangeable.
- excluded: 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. Trials failing to report on backbone distribution or reporting imbalanced backbone distributions were excluded.

Endpunkte:

- primary outcomes:
 - viral suppression,
 - mortality,
 - AIDS defining illnesses,
 - discontinuations,
 - discontinuations due to adverse events, and
 - serious adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 5, 2015
- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool auf Einzelstudienenebene
- GRADE für die studienübergreifende Einschätzung der Qualität des Evidenzkörpers
- Konsistenz durch direkte/indirekte Vergleiche geprüft

Netzwerkmetanalyse

- using Bayesian hierarchical models

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 71 RCTs (34.032 participants assigned to 161 treatment groups)
- Direkte und indirekte Vergleiche
 - Efavirenz was the most well connected treatment, with both INSTI and ritonavir-boosted protease inhibitor drugs directly connected to it.
 - Several trials compared INSTI and ritonavir-boosted protease inhibitor drugs head-to-head, and several sources of indirect evidence were available to inform comparisons between efavirenz, INSTI drugs, and ritonavir-boosted protease inhibitor drugs.
 - Low-dose efavirenz was only linked to efavirenz head-to-head via one trial and was therefore compared with all other treatments indirectly.

Charakteristika der Population:

- None of the studies were restricted to adolescents only.

Qualität der Studien:

- Overall, trials were of generally good quality with low risk of bias.

Studienergebnisse (Netzwerkmetaanalyse):

- Viral suppression at 48 weeks and at 96 weeks
 - 70 trials including 31 404 patients
 - Ergebnis der Netzwerkanalyse (siehe Abbildung)

EFV	1-90 (1-40-2-59)	1-45 (1-07-1-95)	1-10 (0-77-1-59)	0-69 (0-48-1-03)	0-93 (0-74-1-18)	0-99 (0-71-1-40)	0-49 (0-30-0-82)	1-19 (0-73-1-95)	1-34 (0-92-1-94)
1-87 (1-34-2-64)	DTG	0-76 (0-56-1-03)	0-58 (0-37-0-92)	0-36 (0-24-0-56)	0-49 (0-35-0-69)	0-52 (0-37-0-74)	0-26 (0-14-0-47)	0-63 (0-35-1-11)	0-71 (0-44-1-14)
1-40 (1-02-2-59)	0-75 (0-53-1-05)	RAL	0-76 (0-49-1-18)	0-48 (0-32-0-73)	0-64 (0-47-0-88)	0-68 (0-48-0-97)	0-34 (0-19-0-61)	0-82 (0-46-1-44)	0-93 (0-57-1-49)
1-28 (0-87-1-89)	0-68 (0-41-1-14)	0-91 (0-56-1-50)	EVG/c	0-63 (0-39-1-03)	0-84 (0-59-1-22)	0-90 (0-57-1-44)	0-45 (0-24-0-83)	1-09 (0-58-1-98)	1-22 (0-72-2-03)
0-76 (0-59-0-98)	0-40 (0-27-0-60)	0-54 (0-37-0-78)	0-59 (0-38-0-92)	LPV/r	1-34 (0-96-1-85)	1-43 (1-00-2-00)	0-72 (0-39-1-27)	1-73 (0-91-3-11)	1-94 (1-12-3-21)
0-90 (0-74-1-10)	0-48 (0-33-0-69)	0-64 (0-46-0-89)	0-70 (0-48-1-04)	1-18 (0-92-1-54)	ATV/r	1-07 (0-78-1-48)	0-54 (0-31-0-92)	1-28 (0-73-2-20)	1-45 (0-92-2-22)
0-91 (0-66-1-28)	0-49 (0-33-0-72)	0-65 (0-45-0-94)	0-71 (0-44-1-16)	1-21 (0-87-1-69)	1-02 (0-74-1-40)	DRV/r	0-50 (0-27-0-90)	1-20 (0-65-2-17)	1-36 (0-80-2-21)
0-87 (0-70-1-07)	0-46 (0-32-0-68)	0-62 (0-43-0-89)	0-68 (0-44-1-04)	1-15 (0-85-1-54)	0-97 (0-76-1-23)	0-95 (0-65-1-37)	NVP	2-42 (1-18-4-88)	2-72 (1-46-5-11)
1-16 (0-67-2-02)	0-62 (0-33-1-17)	0-82 (0-44-1-55)	0-90 (0-46-1-77)	1-52 (0-83-2-59)	1-29 (0-72-2-31)	1-26 (0-67-2-39)	1-33 (0-74-2-40)	low EFV	1-13 (0-61-2-13)
1-18 (0-90-1-55)	0-63 (0-41-0-98)	0-85 (0-55-1-28)	0-92 (0-57-1-48)	1-57 (1-07-2-25)	1-32 (0-93-1-83)	1-29 (0-83-1-98)	1-36 (0-96-1-92)	1-02 (0-56-1-87)	RPV

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

Figure 3: Random-effects network meta-analyses of the relative efficacy of antiretrovirals for viral suppression

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 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.

- Dolutegravir was significantly better than efavirenz at 48 weeks and at 96 weeks.
- Raltegravir was the only other treatment statistically superior to efavirenz
- Lopinavir fared worst and was inferior to normal-dose efavirenz in addition to all INSTI drugs.
- INSTI drugs, particularly dolutegravir, showed better viral suppression outcomes against most other third drugs; however, a comparison between INSTI drugs found that cobicistatboosted elvitegravir was inferior to dolutegravir and that this comparison was statistically significant at 96 weeks.
- Low-dose efavirenz was statistically superior to nevirapine only at 96 weeks.
- Rilpivirine was also superior to nevirapine.
- mortality, AIDS defining illnesses, serious adverse events
 - Keine aussagefähigen Daten (zu wenig Ereignisse)
- drug-emergent serious adverse events
 - 39 trials and 20 650 patients
 - Most treatments were not statistically different from one another, with the exception of nevirapine, which was worse than all other treatments but one.
- discontinuations due to adverse events
 - 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.
- all-cause discontinuations
 - We found that all treatment effects relative to efavirenz were attenuated, with only dolutegravir and raltegravir remaining significantly better than efavirenz.
- CD4 cell count
 - 66 trials including 28 728 patients
 - At 24 weeks, only one comparison reached statistical significance, with dolutegravir showing a mean increase in CD4 count of 34 cells per μL (95% credible interval [CrI] 3.46–64.76) compared with standard-dose efavirenz.
 - At 48 weeks, a larger and better connected network found that all three INSTI drugs (dolutegravir, raltegravir, and cobicistatboosted elvitegravir) were superior to standard-dose efavirenz, with the mean differences in CD4 counts of 22.93 cells per μL for dolutegravir, 20.09 cells per μL for raltegravir, and 18.45 cells per μL for cobicistatboosted elvitegravir. We also found that both dolutegravir and raltegravir were superior to ritonavir-boosted protease inhibitors atazanavir and darunavir. Low-dose efavirenz was superior to standard-dose efavirenz (mean difference 25.49; 95% CrI 6.66–44.37).

Robustheit der Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse

- Direct and indirect evidence showed high agreement throughout the analyses, thus meeting the condition of consistency.

- The exceptions were two networks, viral suppression at 24 weeks and discontinuations, which each contained a loop presenting evidence of inconsistency. In both cases, this was resolved by removing the unboosted-atazanavir trials.
- Finally, for most outcomes, the random-effects model was chosen indicating some degree of heterogeneity, as would be expected.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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.

(...) 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.

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.

Rutherford et al., 2016 [37].

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

Fragestellung

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.

Methodik

Population:

- HIV-1-infected, ARTnaïve adult patients

Intervention:

- DTG plus two NRTIs

Komparator:

- EFV plus two NRTIs

Endpunkte:

- clinical progression
- death
- viral suppression to non-detectable levels
- discontinuation of therapy
- immunologic recovery

- acquired resistance
- Grade III and IV severe adverse reactions

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 3/2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed and Web of Science up to the search date

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (934 participants)

Qualität der Studien:

- risk of bias across both trials was moderate

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
SINGLE	+	+	+	+	-	+	?
SPRING-1	+	?	?	+	+	+	?

Studienergebnisse:

- Klinische Progression: kein Gruppenunterschied (moderate quality evidence)
- Mortalität: kein Gruppenunterschied (low quality evidence)
- Viral suppression to <50 copies/mL
 - Nach 48 Wo. RR 1,10 (95%-CI 1,04;1,16), $I^2=0\%$ (high quality evidence)
 - Nach 96 Wo. RR 1,12 (95%-CI 1,04;1,21), $I^2=0\%$ (moderate quality evidence)
- Therapieabbruch
 - Nach 96 Wo. RR 0,27 (95%-CI 0,15;0,50), 1 RCT, n=833 (low quality evidence)
 - Nach 144 Wo. RR 0,28 (95%-CI 0,16;0,48), 1 RCT, n=833 (low quality evidence)
- Serious Adverse Events: keine Gruppenunterschiede (low quality evidence)

- Antiretrovirale Resistenz
 - INI resistance mutation: keine Resistenzen nach 96 Wo.
 - NRTI or NNRTI resistance mutation at 96 weeks: RR 0,09 (0,01;0,71), 0 Resistenzen DTG vs. 10 Resistenzen EFV, 2 RCTs, n=934

Anmerkung/Fazit der Autoren

DTG appears to be superior to EFV in terms of durable viral suppression, absence of resistance and immunologic recovery.

Wang H et al., 2016 [39].

The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- HIV-1-infected adults (aged ≥ 18 years)

Intervention / Komparator:

- treatment with tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens

Endpunkte:

- Efficacy: HIV-1 RNA level (< 50 c/mL), virologic failure with resistance.
- Safety: at 48 weeks: adverse events, grade 3 or 4 laboratory abnormalities, renal outcomes and bone outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 3/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

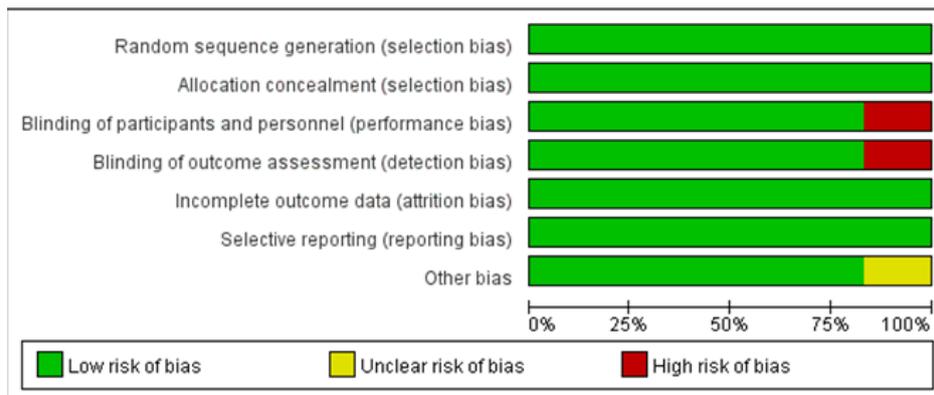
- 6 RCTs (n=5888)

Charakteristika der Population:

- 4 RCTs mit therapienaiven, 2 mit vortherafierten Patienten;

Qualität der Studien:

- alle RCTs mit low-risk of bias



Studienergebnisse:

- Viral suppression to <50 copies/mL RNA nach 48 Wochen
 - 93,6% in der TAF vs. 91,2% in der TDF-Gruppe, RR 1,02 (95%-CI 1,01;1,04), $I^2=9\%$, 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), $I^2=33\%$, 2 RCTs, n=1.997
- virologic failure with resistance nach 48 Wochen
 - 0,8% in der TAF vs. 0,72% in der TDF-Gruppe, RR 1,03 (95%-CI 0,58;1,83), $I^2=0\%$, 6 RCTs, n=5.888
- Adverse events nach 48 Wochen
 - 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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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 naïve and experienced patients.

Adetokunboh OO et al., 2015 [2].

Efficacy and safety of abacavir-containing combination antiretroviral therapy as first-line treatment of HIV infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

- to assess the antiviral efficacy of abacavir-containing combination antiretroviral therapy (cART) regimens in comparison with cART regimens containing other NRTIs as first line therapy for HIV infected children and adolescents.
- to assess the safety of abacavir-containing cART antiretroviral regimens in HIV infected children and adolescents.

Methodik

Population:

- HIV infected individuals between 1 month and 18 years of age.

Intervention:

- abacavir-containing cART regimens as first-line therapy

Komparator:

- cART regimens containing zidovudine or tenofovir or stavudine in the NRTI backbone as first-line therapy

Endpunkte:

- Adverse events, CD4 cell count, hypersensitivity reaction, death (all cause), myocardial infarction and other cardiovascular events.

Recherche/Suchzeitraum:

- in 8/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool / Newcastle-Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included two RCTs and two analytical cohort studies with a total of 10,595 children. The studies were conducted in different countries across Europe, South America and sub-Saharan Africa.

Qualität der Studien:

- The quality of evidence from RCTs was moderate for virologic suppression but low for death and adverse events, while that of cohort studies was low for all three these outcomes.

Table 3 Risk of bias in included RCTs

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and care providers	Blinding of outcome assessors	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Musiime 2014 [28]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
PENTA 2002 [31]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Table 4 Quality assessment of cohort studies

Quality evaluation	Brennan 2014 [29]	Technau 2014 yy
Representativeness of the exposed cohort	*	*
Selection of the non-exposed cohort	*	*
Ascertainment of exposure	-	-
Demonstration that outcome of interest was not present at the start of the study	*	*
Comparability	*	*
Assessment of outcomes	-	*
Was follow up long enough for outcomes to occur	*	-
Adequacy of follow up of cohorts	*	-
Total score	6	5

Table 4 shows the quality assessment of each of the included cohort studies using the Newcastle - Ottawa Scale. Each item can receive 1 star (*), except for Comparability that can receive 2 stars. The total number of stars represents the score, which demonstrates the quality of the study

Studienergebnisse:

- Among the RCTs no difference in virologic suppression after a mean duration of 48 weeks between abacavir- and stavudine-containing regimens (2 trials; n = 326) with significant heterogeneity (P = 0.02; I² = 81 %).
- Also no significant differences between the two groups for adverse events and death.
- After five years of follow-up, virologic suppression improved statistically significant with abacavir (1 trial; n = 69: RR 1.96; 95 % CI 1.11–3.44).
- For cohort studies, we detected that the virologic suppression activity of abacavir was less effective than stavudine in both the lopinavir/ritonavir (1 study, n = 2165: RR 0.79, 95 % CI 0.67–0.92) and efavirenz sub-groups (1 study, n = 3204: RR 0.79, 95 % CI 0.67–0.92) respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Abacavir-containing cART regimens remain a viable option as the first-line treatment for HIV infected children and adolescents as recommended by the WHO. In this review we found that abacavir in combination with other classes of antiretroviral medicine is not different in efficacy and safety when compared to stavudine and zidovudine, for both the early stage and long-term treatment. For this reason, the current clinical guideline from the WHO that recommends abacavir, stavudine or zidovudine for treating children and adolescents based on the patients' profile in terms of toxicity and non-availability of other preferred regimens should still stand.

Ford N et al., 2015 [12].

Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

Fragestellung

to comprehensively 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

Methodik

Population:

- antiretroviral-naive HIV-positive adults and children
- excluded: patients with specific comorbidities that may influence outcomes, such as patients with underlying neuropsychiatric disorders or substance misuse

Intervention:

- Efavirenz (EVF) as part of triple-combination antiretroviral therapy
- EFV irrespective of dose

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to October 1, 2014
- MEDLINE through PubMed, EMBASE, LILACS, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool auf Einzelstudienbene
- GRADE für die studienübergreifende Einschätzung der Qualität des Evidenzkörpers

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- randomized and quasi-randomized trials including adults: n=42

Charakteristika der Population:

- 8466 adult patients exposed to EFV
- 9631 adult patients exposed to the comparator drug
- No pediatric trials were identified.

Qualität der Studien:

- 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)

Studienergebnisse:

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, $I^2=0\%$; but absolute risks not significantly different) and
 - raltegravir (3 studies: RR: 2.7, 95% CI: 1.1 to 6.9, $I^2=0\%$; but 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; but relative differences were not significant)
- higher risk comparing EFV with dolutegravir (2.8, 95% CI: 0.2 to 5.3, but relative differences were not significant)
- No 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.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Für die sekundären Endpunkten liegen keine Informationen bzgl. zugrundeliegender Studienanzahl, Heterogenität der Studien und GRADE-Bewertung vor.

Keine Studie mit Kindern identifiziert.

Hemkens LG et al., 2015 [28].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy of any age

Intervention:

- TDF based treatment

Komparator:

- any other ART without TDF

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 trials (8297 patients)

Charakteristika der Population:

- Aus den publizierten Daten geht nicht hervor, ob Patienten < 18 Jahre eingeschlossen wurden.

Qualität der Studien:

- 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

Studienergebnisse: 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

Anmerkung/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.

Kommentare zum Review

Eingeschränkte Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Einzelstudien und der z.T. hohen Heterogenität zw. den Studien.

Aus den publizierten Daten geht nicht hervor, ob Patienten < 18 Jahre eingeschlossen wurden.

Kryst J et al., 2015 [33].

Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy (trials recruiting patients with limited previous exposure to antiretroviral therapy were included)

Intervention:

- efavirenz

Komparator:

- any other, commonly used treatment (studies assessing placebo as a comparator were excluded)

Endpunkte:

- 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).

Recherche/Suchzeitraum:

- up to December 2013 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Trip Database

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score (0-5) + allocation concealment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 34 RCTs included in SR (26 RCTs included in the metaanalysis)

Charakteristika der Population:

- Die meisten Studien schlossen Patienten ab 18 Jahren ein, 3 Studien schlossen Patienten ≥ 13 Jahren, 1 Studie ≥ 14 Jahre und 4 Studien ≥ 16 Jahre ein.

Qualität der Studien:

- 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.

Studienergebnisse:

Efavirenz vs non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) added to the background regimen (10 studies)

- NNRTI:
 - nevirapine in 5 studies
 - rilpivirine in 3 studies
 - etravirine in 1 study + lersivirine in 1 study (not included in MA)
- No statistically significant differences in
 - death (RR 1.06; 95% CI: 0.66–1.68; $p > 0.05$, $I^2 = 0\%$), or
 - composite outcome—disease progression or death (RR 1.28; 95% CI: 0.86–1.90; $p > 0.05$, $I^2 = 46\%$).

- No stat. sign. differences in proportion of patients with virological response at weeks 48–52 (plasma VL below 50 copies/ml: RR 1.00; 95% CI: 0.96–1.04; $p>0.05$, $I^2=0\%$).
- Risk of discontinuation due to intolerance: RR 1.01; 95% CI: 0.82–1.24; $p>0.05$, $I^2=68\%$)

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

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

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

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

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

- Vicriviroc (1 study):
 - higher rates of virologic failure in vicriviroc groups (25 mg and 50 mg once a day) compared with efavirenz group
- Maraviroc: 1study

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

Anmerkung/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.

Kommentare zum Review

Studien weisen je nach Endpunkt z.T. beträchtliche Heterogenität auf.

Nur 8 Studien schlossen Patienten zwischen 13 und 18 Jahren ein.

Cruciani M et al., 2014 [8].

Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To shed more light on the effectiveness of abacavir-containing cART.

Methodik

Population:

- HIV-infected adults

Intervention/Komparator:

- RCTs in HIV-infected adults (starting a first antiretroviral regimen as well as antiretroviral-experienced participants) with ≥ 24 weeks of abacavir exposure compared with other cART regimens.

Endpunkte:

- Primary outcomes were rates of patients with VL below the pre-defined cut-off (<50 copies/mL and/or 200–500 copies/mL) at 48 weeks and/or at 96 weeks.

- Secondary outcomes were rates of patients with adverse events requiring treatment interruption and/or switching.

Recherche/Suchzeitraum:

- Update June 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Data from 43 reports, including 30 published articles (29 full-length papers and 1 abstract) related to RCTs conducted from 1996 to 2013, comparing cART containing abacavir with cART containing other NRTIs.
- Two trials were not randomized for abacavir/ lamivudine and tenofovir/emtricitabine assignment, though randomization for the third drug was stratified based on the NRTI backbone, and there were no systematic differences between the baseline characteristics of the two NRTI groups compared.

Qualität der Studien:

- The generation of the randomization process was clearly described in 62% (18/29) of trials and was unclear in the other trials. Allocation concealment was adequately described in 37% of trials. There were 10 placebo-controlled trials and 19 open label trials. The remaining items were graded as free of bias in all trials but one.

Studienergebnisse:

- Meta-analytical pooling of RCTs with a direct comparison of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine according to baseline VL at 48 weeks (six trials, 4118 patients) showed that the proportions of subjects with VL <50 copies/mL were similar in the overall comparison, in the low baseline VL strata and in the high baseline VL strata.
 - Meta-regression analysis at 48 weeks confirms the results of subgroup analysis.
- Similar virological results were found at 96 weeks (four trials, 2003 patients). Differences in the occurrence of adverse events requiring discontinuation of treatment favoured tenofovir recipients, but this difference, mostly related to suspected abacavir hypersensitivity reaction, was not statistically significant.



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

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

ABC, abacavir; TDF, tenofovir.

Results are provided for all possible comparisons and separately for subgroups of studies comparing ABC with TDF or with other cART regimens.

^aNot performed due to the high heterogeneity ($I^2 > 75\%$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our cumulative, cross-sectional data suggest a similar virological efficacy of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine regardless of the baseline VL.

3.4 Leitlinien

Saag MS et al., 2018 [38].

International Antiviral Society-USA Panel

Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018
Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel

Fragestellung

- updated recommendations for initiating therapy, monitoring individuals starting therapy, changing regimens, and preventing HIV infection for individuals at risk.
- focus on adults (≥ 18 years)
- These recommendations focus on HIV-1–infected adults in international, developed-world settings where antiretroviral drugs are generally available (approved by regulatory bodies or available by expanded access) or in late-stage development (new drug application filed).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- monatliche Updaterecherche seit der letzten Leitlinien-Version aus 2016
- internationale Expertengruppe
- syst. Literaturrecherche
- Konsensusprozesse

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and EMBASE literature searches up to April 2018

LoE / GoR

Category, Rating	Definition
Strength of Recommendation	
A	Strong support for the recommendation
B	Moderate support for the recommendation
C	Limited support for the recommendation
Quality of Evidence	
Ia	Evidence from ≥ 1 randomized clinical trials published in the peer-reviewed literature
Ib	Evidence from ≥ 1 randomized clinical trials 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 presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings
III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence

^a Adapted in part from Canadian Task Force on Periodic Health Examination.²

Sonstige methodische Hinweise

- 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

Recommended Initial Regimens

Box 2. Selected Recommendations for Initial ART Regimens^a

Generally Recommended Initial Regimens (Listed in Alphabetic Order by InSTI Component)

- Bictegravir/TAF/emtricitabine (evidence rating A1a)^b
- Dolutegravir/abacavir/lamivudine (evidence rating A1a)^{c,d}
- Dolutegravir plus TAF/emtricitabine (evidence rating A1a)^{c,e}

Recommended Initial Regimens for Individuals for Whom Generally Recommended Regimens Are Not Available or Not an Option (Listed in Alphabetic Order by First Component)

- Darunavir/cobicistat plus TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a)^e
- Darunavir boosted with ritonavir plus TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a)^e
- Efavirenz/TDF/emtricitabine (evidence rating A1a)
- Elvitegravir/cobicistat/TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a)^e
- Raltegravir plus TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a for TDF)^e
- Rilpivirine/TAF (or TDF)/emtricitabine (if pretreatment HIV RNA level is <100 000 copies/mL and CD4 cell count is >200/μL) (evidence rating A1a)^e

TDF is not recommended for individuals with or at risk for kidney or bone disease (osteopenia or osteoporosis) (evidence rating BIII).

Initial 2-drug regimens are only recommended in the rare situations in which a patient cannot take abacavir, TAF, or TDF (evidence rating B1a).

Pregnant individuals with HIV infection should initiate ART for their own health and to reduce the likelihood of HIV transmission to the infant (evidence rating A1a).

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

^a Components separated with a slash (/) indicate that they are available as coformulations.

^b There are fewer long-term safety and efficacy data with bictegravir than with dolutegravir.

^c There are important considerations related to interim reports of potential teratogenicity of dolutegravir when initiated before conception. See text for details.

^d Testing for HLA-B*5701 allele should be performed before abacavir use (evidence rating A1a); patients who test positive should not be given abacavir (evidence rating A1a). Because it typically takes several days or longer to obtain results for HLA-B*5701 testing, tenofovir-containing regimens should be used when starting ART on the same day as HIV diagnosis or until HLA-B*5701 testing results are available. In patients with or at high risk for cardiovascular disease, a tenofovir-containing regimen, rather than an abacavir-containing regimen, should be used if possible.

^e In settings in which TAF/emtricitabine is not available or if there is a substantial cost difference, TDF (with emtricitabine or lamivudine) is effective and generally well tolerated, particularly if the patient does not have, or is not at high risk for, kidney or bone disease.

When and How to Switch

Box 3. Selected Recommendations for When and How to Switch ART Regimens

- Review of the ART treatment history, regimen tolerability, comedications, and results of prior resistance tests is recommended before any treatment switches are made (evidence rating A1a).
- In patients with NRTI mutations, switching from a boosted PI to a regimen containing a drug with a low genetic barrier to resistance (eg, NNRTI or raltegravir) is not recommended (evidence rating A1a).
- HIV viral load should be checked 1 month after switching regimens to ensure virologic suppression has been maintained (evidence rating B111).

Switching When Virologically Suppressed

- Patients taking older ART drugs with known toxicity should be questioned carefully to identify subtle adverse effects of which they may be unaware or that they may not attribute to the drug. The presence of these toxicities should prompt a change in regimen (evidence rating B111).
- In general, if the older regimen is well tolerated without evidence of toxicity, there is little reason to switch to a newer regimen (evidence rating B111).
- Proactive switching from TDF to TAF is recommended for patients at high risk of renal or bone toxicity (evidence rating B1a). Review of comedications is essential to ensure no change in dosing is required with the use of TAF.
- Switching from 3-drug regimens to certain 2-drug regimens in the setting of viral suppression, using dolutegravir/rilpivirine (evidence rating A1a), a boosted PI with lamivudine (evidence rating A1a), or dolutegravir with lamivudine (evidence rating A1a) can be used in patients with no prior virologic failure or transmitted drug resistance. (Longer-term follow-up is needed to confirm the durability of these strategies).
- Patients who are co-infected with HIV and HBV should receive a regimen that contains 2 drugs active against HBV, usually TAF or

TDF plus lamivudine or emtricitabine, in addition to a third ART drug (evidence rating A1a). Such patients should generally not be switched to 2-drug ART.

- Monotherapy with boosted PIs or dolutegravir is not recommended (evidence rating A1a).

Switching for Virologic Failure

- Resistance testing is recommended while taking the failing ART regimen or within 4 weeks of stopping (evidence rating A1a).
- Virologic failure should be confirmed and, if resistance is identified, a prompt switch to another active regimen using results of current and past resistance testing to prevent accumulation of additional resistance mutations is recommended (evidence rating B1a).
- Dolutegravir, plus 2 NRTIs (with at least 1 active by genotype) is recommended after initial treatment failure with an NNRTI (evidence rating A1a).
- A boosted PI plus 2 NRTIs (with at least 1 active NRTI) are recommended for initial treatment failure of an INSTI-containing regimen (evidence rating A111).
- Dolutegravir plus at least 1 fully active other agent may be effective in the setting of raltegravir or elvitegravir resistance. Dolutegravir should be dosed twice daily in this setting (evidence rating B111).
- A single active agent added to a failing regimen is not recommended (evidence rating A1a).
- For multiclass resistance, the next regimen should be constructed using drugs from new classes if available (evidence rating B111).

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; HBV, hepatitis B virus; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

British HIV Association (BHIVA), 2016 [7].

British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)

Fragestellung

- To provide guidance on best clinical practice in the treatment and management of adults with HIV infection on antiretroviral therapy (ART).
- The scope includes: (i) guidance on the initiation of ART in those previously naïve to therapy; (ii) support of people living with HIV (PLWH) on treatment; (iii) management of individuals experiencing virological failure; and (iv) recommendations in specific populations where other factors need to be taken into consideration.
- Specific populations include adolescents.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- syst. Literaturrecherche/-bewertung
- Konsensusprozess
- Beteiligung von 2 Patientenvertretern an der Leitlinienentwicklung
- öffentliches Stellungnahmeverfahren

Recherche/Suchzeitraum:

- 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 (*Hinweis der FBMed: Markierung unvollständig dargestellt*).

LoE / GoR

- BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.
- 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.

Strength of recommendation	
Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')
Grade 2	A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')
Quality of Evidence	
Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed RCTs, or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.
Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.
Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.
Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.

Sonstige methodische Hinweise

- Detaillierte Darstellung der Methodik sowie die Bewertung der Evidenz nach GRADE ist im Appendix der Leitlinie verfügbar.
- The guidelines will be next fully updated and revised in 2017.
- NHS Evidence has accredited the process used by the British HIV Association (BHIVA) to produce guidelines. Accreditation is valid for five years from July 2012 and is applicable to guidance produced using the processes described in the British HIV Association (BHIVA) Guideline Development Manual. More information on accreditation can be viewed at www.nice.org.uk/accreditation.

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

- We recommend therapy-naïve individuals start combination ART containing atazanavir/r, darunavir/r, dolutegravir, elvitegravir/c, raltegravir or rilpivirine as the third agent (1A).
- We suggest that for therapy-naïve individuals, 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 side-effects, 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).

Managing virological failure

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).

Supporting individuals on therapy - Switching antiretroviral therapy in virological suppression

Protease inhibitor monotherapy

- We recommend against the use of PI monotherapy for routine ART (1A).
- We recommend against the use of PI monotherapy for individuals whose initial regimen has failed or who have established resistance to one more antiretroviral drugs (1A).

Treatment with one boosted protease inhibitor and one NRTI

- We suggest that a boosted PI plus lamivudine as an alternative to three-drug ART in individuals with viral suppression (2A)

Special population: 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.

8.9.6 Antiretroviral therapy

8.9.6.2 Toxicity

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

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

World Health Organization (WHO), 2016 [40].

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; second edition

Fragestellung

These 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.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der Leitlinienversion von 2013
- Internationale, multidisziplinäre Expertengruppe mit Patientenvertretung und Vertretung durch Zivilgesellschaften
- syst. Literaturrecherche
- Konsensusprozesse
- Externer Reviewprozess
- Interessenskonflikte offengelegt

Recherche/Suchzeitraum:

- 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.

LoE / GoR

- Bewertung der Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- Age groups definition used in these guidelines
 - An adult is a person older than 19 years of age.

- 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.
- Unterteilung der Empfehlungen

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,e} 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,e} 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 (older than 19 years of age)

- 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 (10–19 years of age inclusive)

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).



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 (older than 10 years of age)

Table 4.16. Summary of preferred second-line ART regimens for adults and adolescents

Target population	Preferred second-line regimen ^a	
Adults and adolescents	If d4T or AZT was used in first-line ART	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r or LPV/r ^{b,c}
	If TDF was used in first-line ART	AZT + 3TC + ATV/r or LPV/r ^{b,c}
Pregnant or breastfeeding women	Same regimens as recommended for adults and adolescents	
HIV and TB coinfection	If rifabutin is available	Standard PI-containing regimens as recommended for adults and adolescents
	If rifabutin is not available	Same NRTI backbones as recommended for adults and adolescents plus double-dose LPV/r (that is, LPV/r 800 mg/200 mg twice daily) ^d
HIV and HBV coinfection	AZT + TDF + 3TC (or FTC) + (ATV/r or LPV/r) ^b	

^a ABC and didanosine (ddI) can be used as NRTI back-up options but add complexity and cost without clinical advantages.

^b DRV/r can be used as an alternative PI option.

^c RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen (conditional recommendation, low-quality evidence).

^d Standard LPV/r and RTV-boosted saquinavir (SQV/r) doses with an adjusted dose of RTV (that is, LPV 400 mg/ RTV 400 mg or SQV 400 mg /RTV 400 mg twice daily) can be used as alternative options.

3TC lamivudine, ATV atazanavir, AZT zidovudine, d4T stavudine, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r or RTV ritonavir, TDF tenofovir.



- 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>).

Third-line ART

- 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).

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>).



Table 4.19. Summary of sequencing options for first-, second- and third-line ART regimens in adults, adolescents, pregnant women and children

Population	First-line regimens	Second-line regimens	Third-line regimens
Adults and adolescents (> 10 years)	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r ^a 2 NRTI + DRV/r ^b	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
	2 NRTIs + DTG	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r 2 NRTI + DRV/r	DRV/r ^b + 2 NRTIs ± NNRTI Optimize regimen using genotype profile
Pregnant or breastfeeding women	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r ^a 2 NRTIs + DRV/r ^b	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
Children (0–10 years)	2 NRTI + LPV/r	If less than 3 years: 2 NRTIs + RAL ^d If older than 3 years: 2 NRTIs + EFV or RAL	RAL (or DTG) ^f + 2 NRTIs DRV/r ^g + 2 NRTIs DRV/r ^g + RAL (or DTG) ^f ± 1–2 NRTIs
	2 NRTI + EFV	2 NRTIs + ATV/r ^e or LPV/r	

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

^b In PI-experienced patients, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily.

^c Safety and efficacy data on the use of DTG in adolescents younger than 12 years and pregnant women are not yet available.

^d If RAL is not available, no change is recommended unless in the presence of advanced clinical disease progression or lack of adherence, specifically because of poor palatability of LPV/r. In this case, switching to a second-line NVP-based regimen should be considered. Based on approval of the use of EFV in children less than 3 years of age, an EFV-based regimen could be considered as an alternative. However, more data are needed to inform how best to use EFV in this population (see Table 4.18).

^e ATV/r can be used as an alternative to LPV/r in children older than 3 months of age. However, the limited availability of suitable formulations for children younger than 6 years of age, the lack of an FDC and the need for separate administration of RTV booster should be considered when choosing this regimen.

^f RAL can be used in children failing PI-based second-line treatment when DTG is not available and when RAL has not been used in a previous regimen. DTG is currently approved only for children 12 years and older; however, studies are ongoing to determine dosing in younger children, and approval for lower age groups is expected in the near future.

^g DRV/r should not be used in children younger than 3 years of age.

ATV atazanavir, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, LPV lopinavir, NNRTI non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r ritonavir, RAL raltegravir.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG), 2017 [10].

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; S2k-Leitlinie, Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29.11.2017

Fragestellung

antiretrovirale Therapie der HIV-1-Infektion

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29.11.2017
- 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine systematische Recherche

LoE/ GoR

Diese Empfehlungen beruhen auf randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten, randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten, Kohortenstudien und weiteren klinischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Daten sowie der Meinung von Experten.

Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung wurden in folgender Weise abgestuft:

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.

Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen für die Ersttherapie wurden wie folgt abgestuft:

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.

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75% der Anwesenden erreicht wurde (Starker Konsens [$>95\%$ der Teilnehmer] oder Konsens [$>75-95\%$]), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung ($>50-75\%$ der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens ($<50\%$) erfolgt eine Erläuterung im Text. Im Falle einer starken Ablehnung bestand die Möglichkeit, ein Minderheitenvotum abzugeben, das im Text erscheinen würde.

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.

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

2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion

Zur Initialtherapie stehen Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir- oder Cobicistat geboosterte Proteaseinhibitoren („PI/r“ bzw. „PI/c“) und Integrase-inhibitoren (INI) zur Verfügung. Alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100 mg/d) Ritonavir(r) oder Cobicistat (150 mg/d) stärker wirksam als ohne Booster und werden deshalb nur in dieser Kombination empfohlen (48;49). Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder einem geboostertem PI haben sich als sehr wirksam, sicher und i.A. gut verträglich erwiesen (50-58;58-67)^{7,8,9}. Langzeitdaten über mehrere Jahre liegen nicht für alle Kombinationen vor. Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen (68).

Diese Empfehlungen zielen auf die Auswahl der Substanzen für den Therapiebeginn. Im Gegensatz zur Situation in Zulassungsstudien ist im Rahmen der Routinebehandlung zur Sicherung des Behandlungserfolges häufig ein Substanzwechsel notwendig (69). Dieser bezweckt eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begleitrisiken. Als Folge kann sich die Notwendigkeit ergeben, die Therapie mit einer hier nicht vorrangig empfohlenen oder sogar einer nicht empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stand der Erkenntnis und steht daher nicht im Widerspruch zu diesen Leitlinien.



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

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien und ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin bei fehlender Resistenz Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir-Disoproxil, Tenofovir-Alafenamid und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Emtricitabin bzw. Lamivudin erhältlich.



2.3.1 Empfohlene Kombinationen

Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen (80). Wo nötig (z.B. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Intoleranz), können Einzelsubstanzen verordnet werden.

Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin, TAF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Alafenamid (TAF) und Emtricitabin (FTC) ist in zwei Dosierungen als Einzeltablette sowie in Fixkombination mit Elvitegravir/Cobicistat, Rilpivirin oder Darunavir/Cobicistat verfügbar. Die Standard-Dosis beträgt 25 mg TAF mit 200 mg FTC, in Kombination mit Ritonavir oder Cobicistat 10 mg TAF mit 200 mg FTC. TAF weist bei gleicher Wirksamkeit eine geringere Nieren- und Knochentoxizität als TDF, jedoch keine Senkung der Blutlipidwerte auf (58;62;81;81-83;83-88)¹¹ und wird **empfohlen**, jedoch nicht in der Schwangerschaft und während einer Tuberkulose-Therapie.

Abacavir/Lamivudin, ABC/3TC:

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r, NNRTI oder INI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich (54;55;89-101), es kann jedoch eine u.U. lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auslösen. Diese ist mit dem HLA-B*5701 Antigen assoziiert, dessen Vorhandensein vor Therapie mittels HLA-Testung ausgeschlossen werden muss (102-104). Trotz HLA-B*5701-Negativität können in Einzelfällen HSR auftreten, sodass die Notwendigkeit zur diesbezüglichen Aufklärung und Überwachung nicht entfällt. In einer Reihe von Kohortenanalysen und Fallkontrollstudien ergab sich eine Assoziation von ABC mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen (105-109), denen allerdings andere Ergebnisse widersprechen (110). Eine Metaanalyse randomisierter Studien bestätigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von ABC nicht (111;112). 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 Patienten¹².

Tenofovir-Disoproxil/Emtricitabin, TDF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und FTC ist in Kombination mit einem geboosterten PI, NNRTI oder INI gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin (113-115). Sie ist auch als Kombinationstablette mit Efavirenz (EFV), Rilpivirin (RPV) oder Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c) erhältlich. Tenofovir-Disoproxil ist generisch als -Succinat, -Maleat oder -Phosphat in Fixkombination mit Emtricitabin verfügbar. Diese Leitlinien behalten die Abkürzung TDF für alle Salze bei. Tenofovir-Disoproxil kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion mit Proteinurie, Glukosurie und Phosphatverlust, einer glomerulären Niereninsuffizienz sowie einer Minderung der Knochendichte führen (116;117). Bei Kombination mit einem PI/r (insbesondere ATV/r) muss mit einer erhöhten Toxizität gerechnet werden. Wegen der im Vergleich mit TAF/FTC höheren Toxizität wird die Kombination von TDF und FTC als **Alternative** eingestuft. Die Einstufung erfolgt mit einem schwachen Konsens von 57% der Experten. 39% votierten für die Beibehaltung als „empfohlen“.

2.3.2 Weitere Kombinationen von Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga

Tenofovir-Disoproxil+Lamivudin, TDF+3TC:

TDF kann auch mit 3TC kombiniert werden. Dabei kann von vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit wie bei TDF/FTC ausgegangen werden. Die Kombination wurde in weniger Studien eingesetzt, und es gibt zumindest bei Kombination mit NNRTI, nicht jedoch mit PI/r, Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von bzw. mehr Resistenzen unter 3TC als unter FTC (118-125). Die Kombination stellt daher eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.

Zidovudin/Lamivudin, ZDV/3TC:

die Kombination ZDV/3TC muss zweimal täglich eingenommen werden. Ihre virologische Wirksamkeit ist geringer als die von TDF/FTC (113;114) und vergleichbar mit ABC/3TC (98), bei höherer Toxizität und höherer Rate an Resistenzen bei Therapieversagen. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellzahlen etwas geringer. ZDV ist mit der Entwicklung einer Lipoatrophie assoziiert. 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 (55;56;100;126). 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 (57;127). Dolutegravir wird für die Initialtherapie **empfohlen**.

Raltegravir, RAL:

RAL weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (128) und 96 Wochen (129;130) eine vergleichbare Wirksamkeit wie EFV plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere Wirksamkeit(60) auf. In einer Präparation mit 2 Tabletten zu je 600 mg kann RAL auch einmal täglich gegeben werden (63). RAL wird für die Primärtherapie **empfohlen**.

Elvitegravir/Cobicistat, EVG/c

EVG bedarf eines pharmakologischen Boosters durch Cobicistat. Es ist nur in fixer Kombination mit TDF/FTC beziehungsweise TAF/FTC (s.o.) verfügbar. Gegenüber EFV und ATV/r besteht Nichtunterlegenheit bei vergleichbarer Häufigkeit von Nebenwirkungen (58;59;131;132). Nachteile der Fixkombinationen sind pharmakokinetische Interaktionen von Cobicistat mit Begleitmedikamenten, u.U. zu niedrige Plasmaspiegel während der Schwangerschaft und eine höhere Rate an Resistenzmutationen bei Therapieversagen im Vergleich zu ATV/r. Die Fixkombination mit TAF an Stelle von TDF weist weniger renale und ossäre Nebenwirkungen auf (82;85;133) und ermöglicht die Anwendung bis zu einer eGFR von 30 ml/min/m² (134;135) (Vgl. TDF: eGFR >70 ml/min/m²). EVG ist als TAF/FTC/EVG/Cobicistat verfügbar, das bei gleicher Wirksamkeit wie TDF/FTC/EVG/c eine geringere Toxizität aufweist (82).

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 war EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien sowie der STAR-Studie nicht unterlegen (64;136-138). Einer besseren Verträglichkeit stand eine höhere virologische Versagerrate gegenüber, insbesondere bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL, für die es nicht zugelassen ist. Dies galt nicht bei Umstellung auf 2 NNRTI + RPV bei supprimierter Plasmavirämie (139) (s.a. 3.4). Unter RPV traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und NRTI auf als unter EFV (140;141). 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 TAF/FTC oder TDF/FTC verfügbar.

RPV wird in Kombination mit TAF/FTC mit den o.g. Einschränkungen und nur bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie ≤ 100.000 Kopien/mL **empfohlen** und ist **bei >100.000 Kopien/mL nicht angezeigt**. Bei Kombinationen mit TDF/FTC oder ABC/3TC stellt es eine **Alternative** dar.

Efavirenz, EFV:

EFV ist Lopinavir/r bezüglich der Virussuppression überlegen (52) und Dolutegravir (100) und Raltegravir unterlegen (60); im Falle eines Therapieversagens kommt es häufiger als unter PI/r (142) und Dolutegravir zu Resistenzen (55). Unter EFV werden 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) und Verlängerung der QT-Zeit auftreten. Eine Meta-Analyse klinischer Studien zeigte eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken bzw. von Suizidversuchen unter EFV-haltiger Therapie (143). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Bezüglich der Anwendung von EFV in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter wird auf die deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft verwiesen¹³. Trotz Teratogenität im Tierversuch erscheint danach ein genereller Verzicht in dieser Situation nicht notwendig. EFV ist auch in Fixkombination mit TDF und FTC verfügbar.

EFV in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga (s.o.) wird wegen der o.g. Einschränkungen **nicht empfohlen**.

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 (144;145). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (146), allerdings treten bei Therapieversagen häufiger Resistenzen auf (147). 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 (148) und Kohorten (149) 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 (150). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung erlaubt. Zu



beachten ist eine 14-tägige Eindosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Therapieeinleitung. Nevirapin wird wegen relativ hoher Resistenzraten und hoher Toxizität in Kombination mit 2 NRTI **nicht empfohlen**.

Etravirin, ETV:

ETV wies in einer Phase 2-Studie bei weniger Nebenwirkungen eine mit Efavirenz vergleichbare virologische Wirksamkeit auf (151). 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)

Darunavir/r, DRV/r; Darunavir/c, DRV/c:

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 Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen (152) und nach 96 Wochen überlegen (153). In offenen Vergleichsstudien mit Dolutegravir und Raltegravir war DRV/r bezüglich des virologischen Ansprechens signifikant unterlegen, jedoch ohne dass Resistenzen auftraten (57). DRV kann auch durch 150 mg Cobicistat¹⁴ anstelle von Ritonavir geboostert werden (154); in Österreich ist DRV/c auch als Fixkombination verfügbar. In Deutschland steht Darunavir auch als Fixkombination mit TAF/FTC und Cobicistat zur Verfügung. Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. Es bestehen Hinweise auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch DRV/r (155). DRV/r wird in Kombination mit TAF/FTC oder ABC/3TC **empfohlen**, mit TDF/FTC ist es eine **Alternative**.

Atazanavir/r, ATV/r:

ATV wird einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es ist LPV/r und DRV/r nicht unterlegen (156;157). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von EFV vergleichbar (97;158). In der offenen ACTG5257-Studie wurde unter ATV/r eine höhere Abbruchrate v.a. wegen Ikterus bei vergleichbarer virologischer Wirksamkeit wie DRV/r beobachtet (157). ATV kann auch mit Cobicistat anstelle von Ritonavir kombiniert werden (159). Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. ATV/r ist mit dem erhöhten Risiko einer Niereninsuffizienz und vereinzelt einer Nierensteinbildung assoziiert. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. ATV/r in Kombination mit 2 NRTI ist eine **Alternative**.

Lopinavir/r, LPV/r:

LPV/r wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich (160-162). Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide) (156). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des



kardiovaskulären Risikos und eine Assoziation mit einer Niereninsuffizienz beobachtet (107;163-165). LPV/r wird wegen höherer Toxizität als ATV/r und DRV/r für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

Fosamprenavir/r, FPV/r:

FPV/r wies im direkten Vergleich in der KLEAN-Studie bis 144 Wochen gegenüber LPV/r weder Vor- noch Nachteile auf (96). Es kann ein- oder zweimal täglich dosiert werden. Das Toxizitätsprofil ähnelt LPV/r, vereinzelt kommt es zu Exanthenen. Nachteile sind die fehlende Koformulierung mit Ritonavir und das Fehlen neuerer vergleichender Studien. FPV/r wird **nicht empfohlen**.

Saquinavir/r, SQV/r:

SQV/r war in der relativ kleinen GEMINI-Studie bis 48 Wochen LPV/r nicht unterlegen (166). Nebenwirkungen sind vorwiegend gastrointestinaler Natur. Wegen einer möglichen QTc-Verlängerung¹⁵ wird von einer Kombination mit anderen Medikamenten mit QTc-Verlängerung und Inhibitoren des SQV-Metabolismus abgeraten (167;168). Nachteile sind das Fehlen aktueller Studien, die zweimal tägliche Gabe und die höhere Anzahl von Tabletten. Der Einsatz von SQV/r für die Initialtherapie ist **nicht angezeigt**.

Indinavir/r, IDV, IDV/r:

Aufgrund einer ungenügenden virologischen Wirksamkeit und erheblicher diätetischer Restriktionen sowie einer hohen Toxizität (insbes. Nephrolithiasis) (169;170) sind IDV und IDV/r **nicht angezeigt**.

Ritonavir in therapeutischer Dosierung:

2 x 600 mg Ritonavir (plus zwei nRTI) ist in therapeutischer Dosierung virologisch effektiv, wird aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der Anzahl von Tabletten jedoch nicht eingesetzt und ist **nicht angezeigt**.

2.7 CCR5-Inhibitoren

Maraviroc, MVC: MVC zeigte im Vergleich zu EFV in der MERIT-Studie bei unvorbehandelten Patienten eine geringere virologische Wirksamkeit (171). In einer Re-Analyse unter Verwendung eines höher sensitiven Korezeptor-Tropismus-Assays ergab sich kein Unterschied (172), wobei eine höhere virologische Versagerrate unter MVC einer höheren Nebenwirkungsrate unter EFV gegenübersteht. Die Kombination von Maraviroc mit DRV/r ist in der Primärtherapie und bei der Umstellung virologisch unterlegen (173-175). Die Anwendung setzt den Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay voraus (s. Empfehlungen zur Tropismus-Testung der DAIG¹⁶).

Wegen der geringeren Wirksamkeit als EFV sowie für die Initialtherapie fehlender Zulassung wird MVC **nicht empfohlen**.

2.9 Nukleosidanaloga-freie duale Initialtherapie

In der NEAT001-Studie war RAL + DRV/r im Vergleich mit TDF/FTC+DRV/r nicht unterlegen, wies jedoch eine etwas höhere Rate virologischen Versagens mit mehr Resistenzentwicklung auf (176;177) und wird daher **nicht empfohlen**. Die Kombination von RAL mit LPV/r ergab in der Phase-2-Studie PROGRESS keinen Unterschied der virologischen Wirksamkeit gegenüber 2 NRTI + LPV/r (178). Die MODERN-Studie hat für die Kombination von DRV/r und MVC 150 mg täglich eine höhere Versagerrate als DRV/r mit TDF/FTC gezeigt (173) (s. 2.7). Nukleosidanaloga-freie duale Kombinationen helfen, spezifische Nukleosid-/Nukleotidanaloga-Toxizitäten zu vermeiden, eine insgesamt geringere Toxizität ist jedoch weder für die Initialtherapie noch für die Therapieumstellung bei supprimierter Viruslast belegt (179). Die Kombination von PI/r oder PI/c mit INSTI oder MVC wird daher für die Initialtherapie **nicht empfohlen**.

2.10 Nukleosidanaloga-reduzierte duale Initialtherapie

In der GARDEL-Studie zeigte die Kombination von LPV/r und 3TC (beide 2x täglich gegeben) eine Nichtunterlegenheit gegenüber LPV/r mit zwei Nukleosidanaloga (180). Im Kontrollarm kam es häufiger zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; 54% der Kontrollen erhielten eine in diesen Leitlinien nicht mehr empfohlene ZDV-haltige Therapie. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Kombinationen mit DRV/r ist daher unklar, eine Bestätigung durch weitere Studien steht aus. Die Kombination von PI/r und 3TC wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**, kann jedoch in der Erhaltungstherapie eine Option sein (181-187) (s.a. 3.4.)

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TAF/FTC¹ -ABC/3TC² <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TDF/FTC³ -TDF³ + 3TC 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolutegravir -Raltegravir -Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Rilpivirin⁴ (+TAF/FTC) <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Darunavir/r⁶ oder Darunavir/c⁷ (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atazanavir/r⁶ oder Atazanavir/c⁷

Tabelle 2: Empfohlene und alternative Kombinationen

2.8 Monotherapie

Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI oder Zweifachkombinationen dieser Substanzen sind wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung **nicht angezeigt**.

Eine Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt als Initialtherapie eine geringere Wirksamkeit Patienten (188) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**. Eine Umstellung auf eine PI/r-Monotherapie kann jedoch in Einzelfällen als Erhaltungstherapie-Strategie nach längerer Virussuppression vertretbar sein, da die Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga (189-192) besteht (s.a. 3.4). Eine Monotherapie mit Dolutegravir geht mit einer erhöhten Rate an virologischem Versagen einher (193-195) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**.

3.4 Therapiewechsel

Ein Alternativregime bei **Therapieversagen** sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten (221), bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war (212). Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten. In besonderen Einzelfällen mit breiten Resistenzen kann bei Vorliegen einer M184V-Mutation (Resistenz gegen 3TC und FTC) und fehlenden Optionen für eine wirksame Kombination die Fortführung einer Lamivudin-Monotherapie sinnvoll sein (222), bis bessere Optionen zur Verfügung stehen.

Entscheidungen über Therapien bei Resistenz erfordern Spezialkenntnisse und sollten von besonders erfahrenen und geschulten Ärztinnen und Ärzten bzw. in enger Absprache mit ihnen getroffen werden.

Änderungen einer effektiven Therapie können durch Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzprobleme, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen oder beim Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden. Eine gut vertragene, voll wirksame Therapie muss nicht umgestellt werden, nur weil die verwendeten Substanzen in diesen Leitlinien nicht mehr für die Ersttherapie als „empfohlen“ eingestuft sind.



Wenn unter der aktuellen Therapie eine stabile Virussuppression besteht, ist bei dokumentiert fehlenden Resistenzen der Wechsel auf eine andere Therapie im Allgemeinen bezüglich der virologischen Wirksamkeit unproblematisch, wenn die neue Therapie in vergleichenden Studien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt hat und drei wirksame Substanzen enthält.

Es gelten folgende Prinzipien:

- Eine Umstellung darf die Aufrechterhaltung der Virussuppression nicht gefährden.
- Die gesamte Therapievorgeschichte mit virologischem Ansprechen, allen jemals beobachteten Resistenzen und Toxizitäten muss berücksichtigt werden.
- Bei Hepatitis B-Koinfektion sollte bei Absetzen von TDF oder TAF die Möglichkeit einer HBV-Reaktivierung berücksichtigt und eine HBV-wirksame Substanz fortgeführt werden (nicht ausschließlich 3TC oder FTC). Der fehlende Schutz vor einer HBV-Infektion nach Absetzen von TDF (und in geringerem Ausmaß 3TC und FTC) bei nichtimmunen Personen mit HBV-Infektionsrisiko sollte ebenfalls beachtet werden.
- Ansprechen und Tolerabilität sollten binnen 3 Monaten nach Umstellung kontrolliert werden.

Für die dualen Kombinationen DRV/r+3TC, ATV/r+3TC, LPV/r+3TC (181-187), DRV+MVC (175), DTG+RPV (223) liegen Daten aus adäquat gepowerten Umstellungsstudien vor. Zu DTG+3TC gibt es bisher nur Daten aus Pilotstudien (224-226)²⁰. Bei Pat. mit länger bestehender Virussuppression (<50 HIV-RNA-Kopien/mL über mindestens 6-12 Monate), ohne vorheriges Therapieversagen, ohne Resistenzen und ohne Hepatitis-B-Infektion wurde in diesen Studien eine Aufrechterhaltung der Virussuppression beobachtet. Umstellungen auf duale Regimen kommen insbesondere bei Nukleosidanaloga-Toxizität in Frage.

Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, 2018 [36].

United States of America Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection (Pediatric Guidelines) address the use of antiretroviral therapy (ART) for children living with HIV, including adolescents with sexual maturity rating (SMR, formerly Tanner staging) I to III (the guidelines developed by the Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents are suitable for the care and management of adolescents in late puberty [SMR IV–V]).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- keine systematische Recherche erkennbar
- kein strukturierter Konsensprozess erkennbar
- Update monatlich, aber unsystematisch
- Interessenskonflikte offengelegt
- Öffentlicher Reviewprozess
- Neuerungen aus dem Update 2018 sind gelb markiert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Last updated May 22, 2018; Last reviewed May 22, 2018

LoE

Quality of Evidence Rating I—Randomized Clinical Trial Data

- Quality of Evidence Rating I will be used if there are data from large randomized trials in children with clinical and/or validated laboratory endpoints.
- Quality of Evidence Rating I* will be used if there are high-quality randomized clinical trial data in adults with clinical and/or validated laboratory endpoints and pediatric data from well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes that are consistent with the adult studies. A rating of I* may be used for quality of evidence if, for example, a randomized Phase 3 clinical trial in adults demonstrates that a drug is effective in ARV-naive patients and data from a nonrandomized pediatric trial demonstrate adequate and consistent safety and PK data in the pediatric population.

Quality of Evidence Rating II—Nonrandomized Clinical Trials or Observational Cohort Data

- Quality of Evidence Rating II will be used if there are data from well-designed nonrandomized trials or observational cohorts in children.
- Quality of Evidence Rating II* will be used if there are well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies in adults with supporting and consistent information from smaller nonrandomized trials or cohort studies with clinical outcome data in children. A rating of II* may be used for quality of evidence if, for example, a large observational study in adults demonstrates clinical benefit to initiating treatment at a certain CD4 cell count and data from smaller observational studies in children indicate that a similar CD4 cell count is associated with clinical benefit.

Quality of Evidence Rating III—Expert Opinion

- The criteria do not differ for adults and children.

GoR

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

^a Studies that include children or children and adolescents, but not studies limited to post-pubertal adolescents

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie weist methodische Mängel insbesondere in der Darstellung der Literaturrecherche auf. Es finden sich keine Informationen zu relevanten Kriterien wie den genutzten/durchsuchten Datenbanken oder den Suchzeiträumen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob dieser Leitlinie eine systematische Recherche zugrunde liegt. Auch fehlen Angaben zu den Konsusprozessen, so dass die Ableitung der Empfehlungen nicht vollständig nachvollziehbar ist. Aufgrund der insgesamt geringen Evidenzlage zur Population der Jugendlichen wurde die Leitlinie jedoch als ergänzende Quelle aufgenommen.

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

Panel's Recommendations

- The selection of an initial regimen should be individualized based on several factors, including characteristics of the proposed regimen, patient characteristics, **drug efficacy, potential adverse effects, patient and family preferences**, and results of viral resistance testing (AIII).
- For treatment-naive children, the Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV (the Panel) recommends initiating antiretroviral therapy with three drugs, including either an integrase strand transfer inhibitor, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or a boosted protease inhibitor, plus a dual-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor backbone (AI*).
- [Table 7](#) provides a list of Panel-recommended regimens that are designated as *Preferred* or *Alternative*; recommendations vary by age, weight, and sexual maturity rating.

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

Rating of Evidence: I = One or more randomized trials in children[†] with clinical outcomes and/or validated endpoints; I = One or more randomized trials in adults with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints with accompanying data in children[†] from one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies in children[†] with long-term outcomes; II* = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational studies in adults with long-term clinical outcomes with accompanying data in children[†] from one or more similar nonrandomized trials or cohort studies with clinical outcome data; III = Expert opinion*

[†] Studies that include children or children/adolescents, but not studies limited to post-pubertal adolescents

Choosing Between an Integrase Strand Transfer Inhibitor-, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-, or a Boosted Protease Inhibitor-Based Initial Regimen

Preferred regimens for initial therapy include INSTI-, NNRTI-, or boosted PI-based regimens. The choice of regimen should be based on patient characteristics, especially age, the results of viral drug resistance testing, drug efficacy and AEs, patient and family preference, pill size, and dosing frequency. Because adherence to the prescribed regimen is necessary, assessing patient and family preference should be weighed with this in mind.

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

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

Anmerkung FBMed: Kinder zwischen 2 bis 35 Monaten!

- Those in the NVP group demonstrated greater, but not statistically significant, improvements in CD4 counts and the participants' growth parameters. However, improvements in CD4 cell counts were only maintained up to 1 year after initiation of ART.2 Similar improved immune and growth parameters were also demonstrated in the NEVEREST study, where these parameters were compared in children who switched to a NVP regimen and those who continued on a LPV/r regimen after achieving virologic

control.³ Improvements in metabolic parameters have also been seen in children who switched from LPV/r to efavirenz (EFV) at or after 3 years of age.

Anmerkung FBMed: *Kinder zwischen 6 Wochen und 2 Jahren!*

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

Anmerkung FBMed: *Population zwischen 30 Tagen und <18 Jahren!*

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

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

Clinical investigation of INSTI-based regimens in children has been limited to noncomparative studies demonstrating safety, tolerability, and PKs. The recommendation for an INSTI as part of an initial regimen is based largely on extrapolation of efficacy from adult comparative trials that showed superior efficacy of INSTI-containing regimens compared to PI-containing and NNRTI-containing regimens^{7,8} and small studies in ART-naive adolescents.

Preferred regimens for children when used in combination with two NRTIs

Based on the above data, the Panel considers the following as Preferred regimens for children when used in combination with two NRTIs:

[...]

- Aged ≥ 12 years or body weight as noted for children who have not reached sexual maturity:
- Weighing ≥ 30 kg: DTG
- Weighing ≥ 35 kg: Elvitegravir/cobicistat (EVG/COBI; only the EVG/COBI-containing fixed-dose combination EVG/COBI/FTC/TAF is recommended at this time)
- Weighing ≥ 40 kg: Boosted ATV or once-daily boosted DRV

Alternative regimens are shown in Table 7. (*Tablelle siehe unten*)



Preferred Regimens		
Age	Regimens	Fixed-Dose Combination Available
Infants, Birth to Age <14 Days ^{a,b}	2 NRTIs plus NVP	No
	2 NRTIs plus RAL	No
Children Aged \geq 14 Days to <3 Years	2 NRTIs plus LPV/r	No
	2 NRTIs plus RAL ^c	No
Children Aged \geq 3 Years to <6 Years	2 NRTIs plus ATV/r	No
	2 NRTIs plus twice-daily DRV/r ^d	No
	2 NRTIs plus RAL ^e	No
Children Aged \geq 6 Years to <12 Years	2 NRTIs plus ATV/r	No
	2 NRTIs plus DTG ^e	No
Adolescents Aged \geq 12 Years and SMR 1–3	2 NRTIs plus ATV/r	No
	2 NRTIs plus DTG ^e	FDC available
	2 NRTIs plus once-daily DRV/r ^d	No
	2 NRTIs plus EVG/COBI ^f	FDCs available
Adolescents Aged \geq 12 Years and SMR 4 or 5	Refer to the Adult and Adolescent Guidelines	No
Alternative Regimens		
Age	Regimens	Fixed-Dose Combination Available
Children Aged >14 Days to <3 Years	2 NRTIs plus NVP ^g	No
Children Aged \geq 3 Months to <3 Years and Weighing \geq 10 kg	2 NRTIs plus ATV/r	No



Age	Regimens	Fixed-Dose Combination Available
Children Aged ≥ 3 Years to < 6 Years	2 NRTIs plus EFV ^h	No
	2 NRTIs plus LPV/r	No
Children Aged ≥ 6 Years to < 12 Years	2 NRTIs plus twice-daily DRV/r ^d	No
	2 NRTIs plus EFV ^h	No
	2 NRTIs plus EVG/COBI ^f	FDCs available
	2 NRTIs plus LPV/r	No
	2 NRTIs plus RAL ^e	No
Adolescents Aged ≥ 12 Years and SMR 1–3	2 NRTIs plus EFV ^h	FDC available
	2 NRTIs plus RAL ^e	No
	2 NRTIs plus RPV ⁱ	FDC available
Preferred 2-NRTI Backbone Options for Use in Combination with Additional Drugs		
Age	2-NRTI Backbone Options	Fixed-Dose Combination Available
Children, Birth to Age < 3 Months	ZDV plus (3TC or FTC) ^j	No
Children Aged ≥ 3 Months to < 6 Years	ABC plus (3TC or FTC) ^k	FDC available
	ZDV plus (3TC or FTC) ^j	FDC available
Children and Adolescents Aged ≥ 6 Years and SMR 1–3	ABC plus (3TC or FTC) ^k	FDC available
	FTC/TAF ^l	FDC available
Adolescents Aged ≥ 12 Years and SMR 4 or 5	Refer to the Adult and Adolescent Guidelines	No
Alternative 2-NRTI Backbone Options for Use in Combination with Additional Drugs		
Age	2-NRTI Backbone Options	Fixed-Dose Combination Available
Children Aged ≥ 3 Months	ZDV plus ABC	No
Children Aged ≥ 2 Years to 12 Years	TDF plus (3TC or FTC) ^m	FDC available
Children and Adolescents Aged ≥ 6 Years and SMR 1–3	ZDV plus (3TC or FTC) ^j	FDC available

^a If treatment is scheduled to begin before a patient is aged 14 days, NVP **or** RAL are *Preferred* agents because they are the only options with dosing information available for this age group. However, there are currently no clinical trial data suggesting that initiating treatment within the first 14 days of life improves outcome (compared with starting after 14 days of age). Clinicians should consult an expert in pediatric HIV infection. Additional considerations regarding the use of NVP **or** RAL in infants aged < 14 days can be found in [Antiretroviral Management of Newborns](#). A change from NVP to LPV/r should be considered when the infant is aged ≥ 14 days and 42 weeks postmenstrual age (the span of time between the first day of the mother's last menstrual period and birth, plus the time elapsed after birth), based on infant genotype and better outcomes of LPV/r than NVP in children aged < 3 years. Data are very limited on the clinical outcomes of using RAL in infants and children aged < 2 years.

^b LPV/r should not be administered to neonates before a postmenstrual age of 42 weeks and postnatal age ≥ 14 days.

^c RAL pills or chewable tablets can be used in children aged ≥ 2 years. Granules can be administered in infants and children from birth to age 2 years.

^d DRV once daily should not be used in children aged < 12 years or weighing < 40 kg. DRV once daily should also not be used if any one of the following resistance-associated substitutions are present: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, and L89V. DRV/r is an *Alternative* recommendation for children aged ≥ 6 years to < 12 years because there are options that can be administered once daily. It is *Preferred* for adolescents aged ≥ 12 years who are not sexually mature (SMR 1–3) where once-daily administration is possible.

^e DTG is recommended only for children and adolescents weighing ≥ 30 kg. An FDC tablet containing ABC/DTG/3TC (Triumeq) is available.

^f EVG is currently recommended only in FDC tablets. Tablets containing EVG/COBI/FTC/TAF are recommended as *Preferred* for children

Department of Health and Human Services (DHHS), 2016 [9].

United States of America DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents

Fragestellung

Provide guidance to HIV care practitioners on the optimal use of antiretroviral agents (ARVs) for the treatment of HIV in adults and adolescents in the United States.

For more detailed discussion on the use of ART for children and prepubertal adolescents (SMR I – III), clinicians should refer to the Pediatric ARV Guidelines.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- keine systematische Recherche erkennbar
- kein strukturierter Konsusprozess erkennbar
- Update monatlich, aber unsystematisch
- Expertengruppe aus Wissenschaft und Regierungsorganisationen
- Öffentlicher Reviewprozess
- Interessenskonflikte offengelegt
- Neuerungen aus dem Update 2018 sind gelb markiert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018

LoE / GoR

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 ⁱ	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 Leitlinie weist methodische Mängel insbesondere in der Darstellung der Literaturrecherche auf. Es finden sich keine Informationen zu relevanten Kriterien wie den genutzten/durchsuchten Datenbanken oder den Suchzeiträumen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob dieser Leitlinie eine systematische Recherche zugrunde liegt. Auch fehlen Angaben zu den Konsusprozessen, so dass die Ableitung der

Empfehlungen nicht vollständig nachvollziehbar ist. Diese Leitlinie wurde jedoch als ergänzende Quelle aufgenommen, weil die entsprechende Leitlinie für Kinder und Jugendliche dieser Organisation ebenfalls ergänzend dargestellt wurde.

What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naive patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) administered 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 (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir). A pregnancy test should be performed for those of childbearing potential prior to the initiation of antiretroviral therapy (AIII). 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"> Bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine (AI) <ul style="list-style-type: none"> Dolutegravir/abacavir/lamivudine^a—only for patients who are HLA-B*5701 negative (AI) Dolutegravir (DTG) plus tenofovir^b/emtricitabine^a (AI) Raltegravir plus tenofovir^b/emtricitabine^a (BI for tenofovir disoproxil fumarate, BII for tenofovir alafenamide) Preliminary data have raised concerns about an increased risk of neural tube defects in infants born to people who were receiving DTG at the time of conception. Before prescribing DTG or another INSTI, please refer to Table 6b for specific recommendations on initiating these drugs as part of initial therapy. To address individual patient characteristics and needs, the Panel also provides a list of Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations (Table 6a). 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 test results, comorbid conditions, access, and cost. Table 7 provides guidance on choosing an ARV regimen based on selected clinical case scenarios. Table 9 highlights the advantages and disadvantages of different components in a regimen.
<p><i>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional</i></p> <p><i>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</i></p>

^a Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

^b Tenofovir alafenamide (TAF) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) are two forms of tenofovir that are 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.

Recommended Antiretroviral Regimens for Initial Therapy

- An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naive patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) administered 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 (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir).



Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

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

INSTI plus 2 NRTIs:

Note: For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.

• BIC/TAF/FTC (AI)

- DTG/ABC/3TC^a (AI)—if HLA-B*5701 negative
- DTG plus tenofovir^b/FTC^a (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC)
- RAL^c plus tenofovir^b/FTC^a (BI for TDF/FTC, BII for TAF/FTC)

Note: The following are available as coformulated drugs: ABC/3TC, ATV/c, BIC/TAF/FTC, DOR/TDF/3TC, DRV/c, DRV/c/TAF/FTC, DTG/ABC/3TC, EFV 600 mg/TDF/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, RPV/TAF/FTC, RPV/TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3TC, and TDF/FTC.

^a 3TC may be substituted for FTC, or vice versa. ABC/3TC, TDF/3TC, TDF/FTC, and TAF/FTC are available as coformulated, two-NRTI tablets, and they are also available as part of various STRs. Cost, access, and availability of STR formulations are among the factors to consider when choosing between 3TC and FTC.

^b TAF and TDF are two forms of tenofovir approved by the FDA. 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.

^c RAL can be given as RAL 400 mg BID or RAL 1200 mg (two, 600-mg tablets) once daily.

Key to Acronyms: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; ATV = atazanavir; ATV/c = atazanavir/cobicistat; ATV/r = atazanavir/ritonavir; BIC = bicitegravir; BID = twice daily; CD4 = CD4 T lymphocyte; DOR = doravirine; DRV = darunavir; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FDA = Food and Drug Administration; FTC = emtricitabine; HLA = human leukocyte antigen; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; STR = single-tablet regimen; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

What Not to Use: Antiretroviral Regimens Not Recommended

Monotherapy

Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) monotherapy is inferior to dual-NRTI therapy.¹ Protease inhibitor (PI) monotherapy is inferior to combination antiretroviral therapy (ART).²⁻⁶ Integrase strand transfer inhibitor (INSTI) monotherapy has resulted in virologic rebound and INSTI resistance (AI).^{7,8}

Dual-NRTI Regimens

These regimens are inferior to triple-drug combination regimens (AI).⁹

Triple-NRTI Regimens

Triple-NRTI regimens have suboptimal virologic activity¹⁰⁻¹² or a lack of data (AI).

Management of the Treatment-Experienced Patient

Virologic Failure (Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018)

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> Assessing and managing a patient who is 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 and drug-food interactions, drug tolerability, HIV RNA level and CD4 T lymphocyte (CD4) cell count trends over time, ART history, and prior and current drug-resistance test 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 levels 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 test 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. It is crucial to provide continuous adherence support to all patients before and after regimen changes due to virologic failure. Preliminary data suggest that there is an increased risk of neural tube defects in infants born to individuals who were receiving dolutegravir (DTG) at the time of conception. In patients with virologic failure who are of childbearing potential, pregnancy testing should be performed before starting DTG (AIII). For patients who are pregnant and within 12 weeks post-conception, or those who are of childbearing potential and who are not using effective contraception or who are contemplating pregnancy, the following factors should be considered: <ul style="list-style-type: none"> If an alternative active ARV option to DTG exists, DTG should not be prescribed (AII). If no alternatives exist, providers and individuals of childbearing potential should discuss the possible association between neural tube defects and DTG use during conception, and the risks of persistent viremia in the patient and HIV transmission to the fetus if pregnancy occurs while the patient is not on effective ART. The decision of whether to initiate or continue DTG should be made after careful consideration of these risks. 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 that are active against HBV should be continued as part of the new regimen. Discontinuation of these drugs may lead to the reactivation of HBV, which may result in serious hepatocellular damage. 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).
<p><i>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional</i></p> <p><i>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</i></p>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12) am
23.11.2018

#	Suchfrage
1	[mh hiv]
2	[mh hiv infections]
3	(HIV OR human immunodeficiency virus):ti
4	#1 OR #2 OR #3
5	Publication year from 2013 to 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 23.11.2018

#	Suchfrage
1	hiv[majr] AND drug therapy[mh]
2	hiv infections/drug therapy[majr]
3	hiv infections[mh] AND therapy[sh:noexp]
4	hiv[ti] OR acquired immunodeficiency virus[ti]
5	(#4) NOT medline[sb]
6	(((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab])
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[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
10	((#9) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.11.2018

#	Suchfrage
1	hiv[majr]
2	hiv infections[majr]
3	hiv[ti] OR acquired immunodeficiency virus[ti]
4	(#3) NOT medline[sb]
5	(((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab])
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6

8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
9	(((#8) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

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. **Adetokunboh OO, Schoonees A, Balogun TA, Wiysonge CS.** Efficacy and safety of abacavir-containing combination antiretroviral therapy as first-line treatment of HIV infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2015;15:469.
3. **Alzate A, Duque M, Garcia G.** 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.
4. **Antinori A, Lazzarin A, Uglietti A, Palma M, Mancusi D, Termini R.** Efficacy and safety of boosted darunavir-based antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients: results from a meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 2018;8(1):5288.
5. **Balayan T, Horvath H, Rutherford GW.** Ritonavir-boosted darunavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus other regimens for initial antiretroviral therapy for people with HIV infection: a systematic review. *AIDS Res Treat* 2017;2017:2345617.
6. **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.
7. **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: 04.01.2019]. URL: <https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpqil/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>.
8. **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.
9. **Department of Health and Human Services (DHHS).** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [online]. 25.10.2018. Washington (USA): DHHS; 2018. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
10. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; S2k-Leitlinie, Version 7 [online]. Hamburg (GER): DAIG; 2017. [Zugriff: 04.06.2018]. URL: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion>.
11. **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.

12. **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.
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 – Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid vom 20. Dezember 2018 - [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3616/2018-12-20_AM-RL-XII_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofovirafenamid_D-364.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/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018 - [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 14.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3602/2018-12-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Rilpivirin_D-362_BAnz.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 03. Mai 2018 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV bei jugendlichen Patienten 12 bis <18 Jahre) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-327/2018-05-03_Geltende-Fassung_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil_D-324.pdf.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. November 2016 - Emtricitabin/Tenofovirafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-233/2016-11-03_Geltende-Fassung_Emtricitabin_Tenofovirafenamid_D-228.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2013 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-72/2013-12-05_Geltende-Fassung_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_D-068.pdf.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Januar 2017 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-252/2017-01-05_Geltende-Fassung_Emtricitabin-Rilpivirin_D-248.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff:

- 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-26/2012-07-05_Geltende-Fassung_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_D-026.pdf.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-28/2012-07-05_Geltende-Fassung_Rilpivirin_D-027.pdf.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. August 2014 - Dolutegravir [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-104/2014-08-07_Geltende-Fassung_Dolutegravir_D-099.pdf.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-341/2018-07-05_Geltende-Fassung_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-334.pdf.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-212/2016-06-16_Geltende-Fassung_Rilpivirin_nAWG_D-209.pdf.
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 / 7. Juni 2018 - Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-318/2018-06-07_Geltende-Fassung_Darunavir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-321.pdf.
25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. September 2014 - Cobicistat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-107/2014-09-18_Geltende-Fassung_Cobicistat_D-104.pdf.
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juli 2014 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV, vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen mit Resistenzen assoziiert) [online]. Berlin (GER): G-BA;

2014. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-94/2014-06-19_Geltende-Fassung_Emtricitabin_Rilpivirin_Tenofo_nAWG_D-089.pdf.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-141/2015-03-19_Geltende-Fassung_Dolutegravir-Kombi_D-131.pdf.
 28. **Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naïve HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2015;16(5):178-189.
 29. **Huang Y, Huang X, Luo Y, Zhou Y, Tao X, Chen H, et al.** Assessing the efficacy of lopinavir/ritonavir-based preferred and alternative second-line regimens in HIV-infected patients: a meta-analysis of key evidence to support WHO recommendations. *Front Pharmacol* 2018;9:890.
 30. **Jesson J, Dahourou DL, Renaud F, Penazzato M, Leroy V.** Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(2):e64-e75.
 31. **Kanters S, Socias ME, Paton NI, Vitoria M, Doherty M, Ayers D, et al.** Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2017;4(10):e433-e441.
 32. **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.
 33. **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.
 34. **Mbuagbaw L, Mursleen S, Irlam J, Spaulding A, Rutherford G, 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://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004246.pub4>.
 35. **Menshawy A, Ismail A, Abushouk AI, Ahmed H, Menshawy E, Elmaraezy A, et al.** Efficacy and safety of atazanavir/ritonavir-based antiretroviral therapy for HIV-1 infected subjects: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol* 2017;162(8):2181-2190.
 36. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection [online]. 22.05.2018. Washington (USA): Department of Health and Human Services; 2018. [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
 37. **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.

38. **Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al.** Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel. *JAMA* 2018;320(4):379-396.
39. **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.
40. **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]. 06.2016. Genf (SUI): WHO Press; 2016. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf.