



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

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

Ibalizumab

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang.....	21
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B. Bewertungsverfahren	24
1. Bewertungsgrundlagen.....	24
2. Bewertungsentscheidung	24
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
2.2 Nutzenbewertung	24
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	24
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
2.2.4 Therapiekosten.....	24
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1 Stellungnahme der Theratechnologies Europe limited.....	32
5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	55

5.3	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH.....	59
5.4	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	65
5.5	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärz-te in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....	74
5.6	Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft.....	80
5.7	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	92
D.	Anlagen	96
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	96
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	112

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ibalizumab ist der 1. September 2020. 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 31. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 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 Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in

5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ibalizumab 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 Ibalizumab (Trogarzo) gemäß Fachinformation

Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen:

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.

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

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

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

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

Proteaseinhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir², Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin², Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin², 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)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

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

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet HIV-Infektion:

- Dolutegravir/Lamivudin vom 6. Februar 2020
- 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
- Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018, 3. Mai 2018 und 5. Juli 2018
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017
- Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016 und 5. Juli 2018
- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015
- Cobicistat vom 18. September 2014 und 1. Oktober 2020
- Dolutegravir vom 7. August 2014 und 21. September 2017
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013 und 3. Mai 2018
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012 und 19. Juni 2014
- Rilpivirin vom 5. Juli 2012 und 16. Juni 2016

² In Deutschland derzeit nicht in Verkehr

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet mit Ausnahme der derzeit nicht im deutschen Markt erhältlichen Wirkstoffe: Indinavir, Didanosin und Stavudin zur Verfügung. Zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion liegen weder explizit zugelassene Wirkstoffe noch Beschlüsse über eine frühe Nutzenbewertung vor.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion ergab die aggregierte Evidenz, dass nach Therapieversagen der Vortherapien in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Bei Patienten, bei denen keine supprimierende antiretrovirale Therapie (ART) aus zwei bis drei voll aktiven Substanzen mehr zusammengestellt werden kann, kommt in der Versorgungspraxis häufig eine Kombination mehrerer Substanzen mit Restaktivität zum Einsatz. Auch eine Dosisanpassung bereits eingesetzter Wirkstoffe kann notwendig bzw. sinnvoll sein. Laut Leitlinien sollte jedoch kein einzelner verbleibender aktiver Wirkstoff zu einer versagenden ART hinzugeben werden, da dies zur Resistenzbildung aller im Therapieregime verwendeten Wirkstoffe führen kann. Auch wenn es nicht möglich ist ein vollständig supprimierende ART zusammenzustellen, sollte es das Ziel der patientenindividuellen antiretroviralen Therapie sein, die CD4 Zellzahl aufrecht zu erhalten und eine klinische Progression zu verhindern.

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 verfügbaren 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 Ibalizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine direkt vergleichenden Daten für den zulassungskonformen Einsatz von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zudem ist der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte indirekte historische Vergleich für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, so dass insgesamt keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorliegen.

Für den historischen Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer einzelne Arme verschiedener Studien heran und legt Auswertungen zu dem Morbiditätspunkt virologisches Ansprechen zu Woche 48 und Nebenwirkungen vor. Für Ibalizumab wurden die

Ergebnisse aus zwei nicht-vergleichenden Studien TMB-301 und TMB-311 zusammengefasst und für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Daten aus dem Placeboarm der randomisierten kontrollierten Studie TNX-355.03 verwendet.

Bei der Studie TMB-301 handelt es sich um eine einarmige Phase III Studie zu Ibalizumab in Kombination mit einer patientenindividuellen optimierten Basistherapie über 25 Wochen. Eingeschlossen wurden 40 Patienten mit einer multiresistenten HIV Infektion definiert als Viruslast > 1000 Kopien/ml und einer Resistenz gegenüber jeweils mindestens einem Medikament aus 3 Wirkstoffklassen (Drei-Klassen-Resistenz). Zudem sollte eine vollständige Virussensibilität gegenüber mindestens einem antiretroviralen Wirkstoff außer Ibalizumab vorliegen.

TMB-311 ist eine zweiarmige Parallelgruppenstudie zu Ibalizumab, die über 110 Wochen mit Patienten mit multiresistenter HIV - entsprechend der Definition in Studie TMB-301 - durchgeführt wurde. Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer Daten von Patienten vor, die bei Studieneinschluss Ibalizumab bereits in der Studie TMB-301 erhalten haben (Teil der Kohorte 1) oder zuvor noch nicht mit Ibalizumab behandelt wurden (Kohorte 2).

In beiden Studien erhielten die Patienten Ibalizumab entsprechend den Angaben der Fachinformation zusammen mit einer patientenindividuellen optimierten Basistherapie (OBT). Kritisch wird hierbei gesehen, dass im Rahmen der OBT auch nicht-zugelassene Arzneimittel eingesetzt wurden. Ein hoher Anteil an Patienten erhielt ein noch in der klinischen Prüfung befindliches Arzneimittel wie Fostemsavir, so dass nicht nachvollziehbar ist, ob Studienergebnisse auf die Wirkung von Ibalizumab zurückzuführen sind oder auf die eingesetzten bisher nicht zugelassenen Wirkstoffe.

In der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie TNX-355.03 wurden Ibalizumab und Placebo verglichen, die beide zusätzlich zur patientenindividuellen OBT eingesetzt wurden. In diese Studie wurden Patienten mit Therapieversagen unter einer stabilen aktiven ART eingeschlossen. Zudem musste eine vollständige Virussensibilität gegenüber mindestens einem antiretroviralen Wirkstoff außer Ibalizumab vorliegen. Die verblindete Behandlungsdauer betrug 16 bis 48 Wochen bzw. bis Therapieversagen. Bei nachgewiesenem Therapieversagen konnten Patienten aus allen Studienarmen auf die unverblindete Behandlung mit einer neuen OBT und Ibalizumab wechseln.

Da Ibalizumab in beiden Studienarmen nicht zulassungskonform eingesetzt wurde, ist diese direkt vergleichende Studie nicht für die Nutzenbewertung von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht den Placeboarm für den indirekten Vergleich heran.

Die Ergebnisse der Studie sind jedoch nicht sinnvoll interpretierbar und somit nicht als Grundlage für einen indirekten Vergleich geeignet, da mehr als zwei Drittel der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation vom Placeboarm auf eine Behandlung von Ibalizumab wechselten.

Vor allem waren aber zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie viele der aktuell in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen noch nicht verfügbar. Ein Vergleich von Ibalizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie wie sie im heutigen Praxisalltag eingesetzt wird, ist daher nicht möglich.

Da die Studien TMB-301 und -311 zu einem deutlich späteren Zeitraum durchgeführt wurden, ist zudem unklar, ob die Patientenpopulationen im Interventions- und Vergleichsarm für den indirekten Vergleich ausreichend vergleichbar sind, da von Unterschieden bei z.B. Krankheitsdauer und Vortherapien auszugehen ist.

Unklar bleibt auch, ob die für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Patienten die vorliegende Indikation abbilden. Der pharmazeutische Unternehmer selektiert für den vorgelegten Vergleich aus verschiedenen Studienarmen Patienten, die neben Ibalizumab eine Virusempfindlichkeit für maximal zwei antiretrovirale Wirkstoffe aufweisen. Anhand der vorliegenden Daten kann nicht bewertet werden, ob mithilfe dieser Wirkstoffe für die Patienten

tatsächlich kein supprimierendes antivirales Regime zusammengestellt werden konnte, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht.

In der Gesamtschau wird der vorgelegte indirekte historische Vergleich als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Maßgeblich für die Entscheidung ist vor allem, dass im Vergleichsarm die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde und im Interventionsarm im Rahmen der OBT noch nicht zugelassene Wirkstoffe eingesetzt wurden, die die Studienergebnisse verzerren können. Darüber hinaus ist unklar, ob die Studienpopulation die Indikation abbildet.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Ibalizumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Trogarzo“ mit dem Wirkstoff „Ibalizumab“. Ibalizumab ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA 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 bestimmt

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ibalizumab in zulassungskonformer Dosierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich aus einzelnen Armen verschiedener Studien vor. Für Ibalizumab wurden die Ergebnisse aus zwei nicht-vergleichenden Studien TMB-301 und TMB-311 zusammengefasst und für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Daten aus dem Placeboarm der randomisierten kontrollierten Studie TNX-355.03 verwendet.

Vor allem da im Vergleichsarm die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde und im Interventionsarm im Rahmen der optimierten Basistherapie auch noch nicht zugelassene Wirkstoffe eingesetzt wurden, die die Studienergebnisse verzerren können, wird der vorgelegte indirekte historische Vergleich nicht berücksichtigt. Überdies kann anhand der vorgelegten Daten nicht bewertet werden, ob es tatsächlich nicht möglich war für die eingeschlossenen Patienten ein supprimierendes antivirales Regime zusammenzustellen, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht. Es bleibt somit unklar, ob die Studienpopulation die Indikation abbildet.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer geht für das Jahr 2020 von 75.721 Patienten mit einer diagnostizierten HIV-Infektion aus, die eine

antiretrovirale Therapie erhalten. Für die Berechnungen zieht er die Angaben des Robert Koch Instituts (RKI) für Ende 2018³ heran.

Der EuroSIDA-Studie⁴ entnimmt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteilswert von 6,5 % für Patienten mit einer Drei-Klassen-Resistenz (Patienten, für die nur noch für 2 von 5 antiretroviralen Substanzklassen eine Aktivität prognostiziert wird). Somit ergeben sich 4922 Patienten mit einer multiresistenten HIV-Infektion. Diese Patientenzahl wird weiter eingegrenzt auf Patienten mit virologischem Drei-Klassen-Versagen, die neue Behandlungsoptionen benötigen. Dafür bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf Daten⁵ von Patienten mit perinatal bzw. heterosexuell erworbener HIV-Infektion, die eine ART beginnen und kumulativ über einen Zeitraum von 5 Jahren ein virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen aus mindestens 3 Substanzklassen entwickeln (ca. 4,5% bzw. 10%). Diesen Anteil überträgt er auf die Patienten mit einer multiresistenten HIV-Infektion (221 bis 492 Patienten). Weiterhin schätzt der pharmazeutische Unternehmer auf Basis italienischer Registerdaten⁶, dass bei 26% eine Virussuppression mit einer Viruslast von < 50 RNA-Kopien/ml nicht erreicht werden kann.

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 %⁷ ermittelt der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von 51 bis 113 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Diese wird insbesondere durch den Schritt begründet, indem der Anteil von Patienten mit virologischem Drei-Klassen-Versagen, die neue Behandlungsoptionen benötigen, auf Patienten übertragen wird, die bereits ein Drei-Klassen-Versagen aufweisen, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt. Weitere Unsicherheiten ergeben sich unter anderem durch die Übertragung der italienischen Register-Daten auf den deutschen Versorgungskontext und die methodischen Schwächen bei der Herleitung der Daten zu Patienten mit bereits diagnostizierter HIV-Infektion.

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 Trogarzo (Wirkstoff: Ibalizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2020):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung

³ Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Bulletin Nr. 46. 2019. URL:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf?__blob=publicationFile.

⁴ EuroSida-Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections. Prevalence and characteristics of HIV-1 positive heavily treatment experienced (HTE) individuals in the EuroSIDA cohort. 2019.

⁵ Judd A, et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. HIV Med 2017; 18(3): 171-180.

⁶ Prestigio Register. Study report of the PRESTIGIO Registry: demographic, clinical, laboratory and virological. 2019.

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

unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Basistherapie zu Ibalizumab wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin).

Gemäß der deutschen Leitlinie⁸ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden. Enfuvirtid findet zwar in dieser Leitlinie keine konkrete Erwähnung, stellt aber im vorliegenden Anwendungsgebiet eine mögliche Behandlungsoption dar und wird daher für die Therapiekostenberechnung berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibalizumab	Kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin + Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin				
Enfuvirtid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

⁸ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF 055-001, Version 8 vom 10.04.2019 und Version 9 vom 01.09.2020

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin				
Enfuvirtid	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/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibalizumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	245 mg / 300 mg	245 mg / 300 mg	1 x 245 mg / 300 mg	365	365 x 245 mg / 300 mg
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin					
Enfuvirtid	90 mg	180 mg	2 x 90 mg	365	730 x 90 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	245 mg / 300 mg	245 mg / 300 mg	1 x 245 mg / 300 mg	365	365 x 245 mg / 300 mg
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Enfuvirtid	90 mg	180 mg	2 x 90 mg	365	730 x 90 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:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibalizumab 200 mg	2 IFK à 1,33 ml	2508,78 €	1,77 €	140,00 €	2367,01 €
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin 200 mg	120 TAB	266,99 €	1,77 €	12,74 €	252,48 €
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil 245 mg / 300 mg	30 FTA	47,05 €	1,77 €	1,71 €	43,57 €
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin					
Enfuvirtid 90 mg	60 PLI	2.349,76 €	1,77 €	198,36 €	2.149,63 €
Abacavir 300 mg	180 FTA	1.107,09 €	1,77 €	52,01 €	1.053,31 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nevirapin 200 mg	120 TAB	266,99 €	1,77 €	12,74 €	252,48 €
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil 245 mg / 300 mg	30 FTA	47,05 €	1,77 €	1,71 €	43,57 €
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin					
Enfuvirtid 90 mg	60 PLI	2.349,76 €	1,77 €	198,36 €	2.149,63 €
Abacavir 300 mg	180 FTA	1.107,09 €	1,77 €	52,01 €	1.053,31 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von

maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibalizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2020 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 Ibalizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Am 25. Januar 2021 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 25. Januar 2021 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 26. November 2020. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Januar 2021; 02. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 17.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Ibalizumab

Beschluss vom: 18. Februar 2021
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021
BANz AT 01.04.2021 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. September 2019):

Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

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 von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

ca. 50 – 110 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 Trogarzo (Wirkstoff: Ibalizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibalizumab	123.557,92 €
Individuelle antiretrovirale Therapie ⁹	2.066,02 € - 33.887,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ⁹	2.066,02 € - 33.887,74 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ibalizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1.853,10 €

⁹Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Enfuviritid + Abacavir + Emtricitabin).

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ibalizumab
(Multiresistente HIV-Infektion)**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 17.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

Ibalizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. September 2019):

Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Februar 2021):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

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 von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann
 ca. 50 bis 110 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 Trogarzo (Wirkstoff: Ibalizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2020):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_de.pdf
 Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibalizumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibalizumab	123 557,92 €
Individuelle antiretrovirale Therapie ¹	2 066,02 € – 33 887,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ¹	2 066,02 € – 33 887,74 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Ibalizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin/Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin).

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ibalizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibalizumab (Multiresistente HIV-Infektion)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ibalizumab
- **Handelsname:** Trogarzo
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Theratechnologies Europe limited

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-580)

Modul 1

(PDF 357,55 kB)

Modul 2

(PDF 342,08 kB)

Modul 3

(PDF 593,83 kB)

Modul 4

(PDF 3,23 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,18 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ibalizumab (Trogarzo)

Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/589/>

01.12.2020 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibalizumab (Multiresistente HIV-Infektion) - Gemeinsamer Bundesausschuss multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind und für die es anderweitig nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zusammenzustellen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen:

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.

Stand der Information: August 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 01.12.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 365,54 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
 - Mündliche Anhörung: 11.01.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 **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 **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ibalizumab - 2020-09-01-D-580*). 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 11.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 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: Mitte Februar 2021). 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 11.01.2021 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Theratechnologies Europe limited	22.12.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	17.12.2020
ViiV Healthcare GmbH	18.12.2020
Gilead Sciences GmbH	22.12.2020
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Är-zte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	22.12.2020
Deutsche AIDS-Gesellschaft	22.12.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.12.2020

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
Theratechnologies Europe limited						
Goldbach, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Greiner, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Schwenke, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Ullraum, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Walz, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
ViiV Healthcare GmbH						
Bernhardt, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ingenhaag, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Dransfeld, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Krupp, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Är-zte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Bickel, Hr. Dr.	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Deutsche AIDS-Gesellschaft						
Stellbrink, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Theratechnologies Europe limited

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Ibalizumab / Trogarzo®
Stellungnahme von	<i>Theratechnologies Europe limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Theratechnologies nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von Trogarzo® (Ibalizumab) für folgende Indikation: „Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.“ (EMA 2020).</p> <p>Inhalt der Stellungnahme</p> <p>Teil 1: 1. Zusammenfassung</p> <ul style="list-style-type: none">2. Ibalizumab zeigt einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen3. Schlussfolgerung <p>Teil 2: Stellungnahme zu einzelnen Aspekten</p> <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung von Ibalizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, zeigt Ibalizumab aus Sicht von Theratechnologies und entgegen der Einschätzung des IQWiG in seinem Bericht Nr. 1009 auf Basis der im Dossier vorgelegten Ergebnisse und der in dieser Stellungnahme dargestellten Zusatzinformationen weiterhin einen nicht quantifizierbaren</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Diese Aussage basiert auf der folgenden Argumentation:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ibalizumab ist der erste monoklonale Antikörper in der HIV-1-Behandlung, der einen neuartigen Wirkmechanismus und therapeutischen Ansatz für den therapeutischen Bedarf bei Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion bietet und zu einer Verbesserung der viralen Suppression führt.• In einem angemessenen historischen Vergleich wurde ein dramatischer Effekt hinsichtlich der viralen Suppression (Viruslast <50 Kopien/ml) bei vergleichbarem Sicherheitsprofil gezeigt• Die Zielpopulation von Ibalizumab sind stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion ohne wirksame alternative Behandlungsmöglichkeiten. Mit Ibalizumab erhalten sie eine weitere Möglichkeit mit einem wirksamen Therapieregime, das das multiresistente HIV-1-Virus unterdrückt, behandelt zu werden. Dies kann den Übergang in das AIDS-Stadium der Krankheit verhindern und das Infektionsrisiko für die Bevölkerung verringern.• Die Patienten leiden unter häufigen Wechseln der Therapieregime, wenn sie nicht mit einer dauerhaften Virussuppression ansprechen. Viele Patienten haben Komorbiditäten, die im Hinblick auf Verträglichkeit und Medikamenten-Interaktionen bei jedem neuen Therapieregime berücksichtigt werden müssen. Der Gesundheitszustand kann sich unter Umständen verschlechtern.• Eine multiresistente HIV-Infektion führt zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität und ist lebensbedrohlich: die Sterberate nach 24 Wochen wurde für Patienten mit virologischem	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versagen mit 22 % angegeben (Fischl et al. 1987). Insbesondere das Risiko für AIDS oder Tod ist bei Patienten mit einer Viruslast ≥ 30.000 Kopien/ml und niedrigem CD4+ (Vlahov et al. 1998) sehr hoch. Ibalizumab adressiert den ungedeckten therapeutischen Bedarf in dieser kleinen Population von Erwachsenen, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind und für die es sonst nicht möglich ist, ein supprimierendes, antivirales Regime aufzubauen.</p> <p>2. Ibalizumab zeigt einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p>Die Bestimmung des medizinischen patientenrelevanten Zusatznutzens von Ibalizumab beruht auf dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich von Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, definiert durch Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score, OSS) ≤ 2 aus den Phase-III-Studien TMB-301 und der Langzeit-Erweiterungs-Studie TMB-311, mit Patienten mit OSS ≤ 2 aus dem Placebo-Arm der Studie TNX-355.03 im patientenrelevanten Endpunkt virologisches Ansprechen unter der Nachweisgrenze (HIV-1 RNA Werte < 50 Kopien/ml) in Woche 48.</p> <p>Die Ergebnisse des historischen Vergleichs (s. Tabelle unten) für den Endpunkt virologisches Ansprechen nach 48 Wochen zeigten einen deutlichen Unterschied zugunsten von Ibalizumab bei Patienten, die über 48 Wochen mit Ibalizumab + OBR behandelt wurden. Das relative Risiko [95% Konfidenzintervall (KI)] von 13,28 [0,84; 209,99] erreicht im Punktschätzer schon den Bereich, der im IQWiG-Methodenpapier als dramatischer Effekt definiert ist (IQWiG 2020). Das Odds Ratio [95% KI] mit einer Schätzung von 18,96 [1,09; 328,25] sowie das Peto Odds Ratio [95% KI] mit einer Schätzung von 5,43 [1,70; 17,33] zeigen dabei einen statistisch signifikanten Effekt. Dieses Ergebnis wird durch eine</p>	<p>In der Gesamtschau wird der vorgelegte indirekte historische Vergleich als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Maßgeblich für die Entscheidung ist vor allem, dass im Vergleichsarm die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde und im Interventionsarm im Rahmen der OBT noch nicht zugelassene Wirkstoffe eingesetzt wurden, die die Studienergebnisse verzerren können. Darüber hinaus ist unklar, ob die Studienpopulation die Indikation abbildet.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Ibalizumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risikodifferenz [95% KI] von 0,31 [0,19; 0,44] bestätigt. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, die für den nicht-adjustierten Vergleich aus der TNX-355.03-Studie zur Verfügung stehen, ergibt sich ein sehr großer Bereich des 95% KI), sodass die Ergebnisse nicht für alle Effektschätzungen die erforderliche statistische Signifikanz erreichten. Zudem erreichte im Kontrollarm kein Patient ein Ansprechen, wohingegen über 30 % der Patienten im Ibalizumab-Arm ein virologisches Ansprechen in dieser stark vorbehandelten Population erreichten, so dass insbesondere das Peto-OR eine Rolle bei der Bewertung des Effektes spielt.</p> <p>Des Weiteren zeigen die Endpunkte zu therapiebedingten unerwünschten Ereignissen (UE) der Kategorien gesamt, schwer, schwerwiegend und derer, die zum Behandlungsabbruch führen, keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das gleiche gilt für AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C Ereignisse). Für therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang zeigt sich ein Trend für eine höhere Rate mit Ibalizumab. Da die Effektgröße der relativen Effektmaße zwischen 4,0 und 5,10 liegt und nur für die Risikodifferenz statistisch signifikant ist, wird für diesen Endpunkt kein dramatischer Effekt gezeigt. In einer Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten einschloss, die keine Entry-Inhibitoren als Teil der OBR erhalten haben, wurden keine signifikanten Signale bei Sicherheitsendpunkten festgestellt. Da es sich im vorliegenden Vergleich um eine Zusatz- („Add-on“-) Therapie handelt, ist das Sicherheitsprofil von Ibalizumab ausgewogen. Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass in Bezug auf Sicherheitsendpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein zusätzlicher Schaden nachgewiesen wurde.</p>	

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkt	TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)	
Morbidität (nach 48 Wochen der Behandlung)		
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48	<p>Ergebnisse: 31,3 % vs. 0,0 % Relatives Risiko (RR) [95% Konfidenzintervall (KI)]: 13,28 [0,84; 209,99], p-Wert = 0,07 Odds Ratio (OR) [95% KI]: 18,96 [1,09; 328,25], p-Wert = 0,04 Risikodifferenz (RD) [95% KI]: 0,31 [0,19; 0,44], p-Wert < 0,00001 Peto Odds Ratio (POR) [95% KI]: 5,43 [1,70; 17,33], p-Wert = 0,004</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 31,3 % vs. 0,0 % RR [95% KI]: 16,88 [1,07; 266,47], p-Wert = 0,04 OR [95% KI]: 27,56 [1,58; 481,53], p-Wert = 0,02 RD [95% KI]: 0,40 [0,25; 0,55], p-Wert < 0,00001 POR [95% KI]: 6,90 [2,21; 21,58], p-Wert = 0,009</p>	
Sicherheit und Verträglichkeit (bis zum letzten beobachteten Ereignis)		
Jedwedes therapiebedingte Unerwünschtes Ereignis (UE)	<p>Ergebnisse: 98,5 % vs. 95,0 % RR [95% KI]: 1,04 [0,93; 1,15], p-Wert = 0,50 OR [95% KI]: 3,47 [0,21; 58,18], p-Wert = 0,39 RD [95% KI]: 0,04 [-0,06; 0,13], p-Wert = 0,49</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 98,0 % vs. 95,0 %</p>	

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	RR [95% KI]: 1,03 [0,93; 1,15], p-Wert = 0,57 OR [95% KI]: 2,58 [0,15; 43,35], p-Wert = 0,51 RD [95% KI]: 0,03 [-0,07; 0,13], p-Wert = 0,57	
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE) ^a	Ergebnisse: 32,8 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 1,64 [0,64; 4,21], p-Wert = 0,30 OR [95% KI]: 1,96 [0,58; 6,55], p-Wert = 0,28 RD [95% KI]: 0,13 [-0,08; 0,34], p-Wert = 0,23 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 26,0 % vs. 20,0 % RR [95% KI]: 1,30 [0,48; 3,51], p-Wert = 0,60 OR [95% KI]: 1,41 [0,40; 4,98], p-Wert = 0,60 RD [95% KI]: 0,06 [-0,15; 0,27], p-Wert = 0,58	
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 ^b	Ergebnisse: 29,9 % vs. 35,0 % RR [95% KI]: 0,85 [0,42; 1,72], p-Wert = 0,66 OR [95% KI]: 0,79 [0,27; 2,28], p-Wert = 0,66 RD [95% KI]: -0,05 [-0,29; 0,18], p-Wert = 0,67 Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren): Ergebnisse: 24,0 % vs. 35,0 % RR [95% KI]: 0,69 [0,32; 1,49], p-Wert = 0,34 OR [95% KI]: 0,59 [0,19; 1,81], p-Wert = 0,35 RD [95% KI]: -0,11 [-0,35; 0,13], p-Wert = 0,37	
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	Ergebnisse: 10,4 % vs. 0,0 % RR [95% KI]: 4,63 [0,28; 77,76], p-Wert = 0,29 OR [95% KI]: 5,08 [0,28; 92,95], p-Wert = 0,27 RD [95% KI]: 0,10 [0,01; 0,20], p-Wert = 0,04 POR [95% KI]: 4,04 [0,65; 25,06], p-Wert = 0,13	

	<p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 10,0 % vs. 0,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 4,53 [0,26; 78,31], p-Wert = 0,30</p> <p>OR [95% KI]: 4,96 [0,26; 93,90], p-Wert = 0,29</p> <p>RD [95% KI]: 0,10 [-0,01; 0,21], p-Wert = 0,07</p> <p>POR [95% KI]: 4,42 [0,60; 32,63], p-Wert = 0,15</p>	
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	<p>Ergebnisse: 7,5 % vs. 10,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 0,75 [0,16; 3,56], p-Wert = 0,71</p> <p>OR [95% KI]: 0,73 [0,13; 4,06], p-Wert = 0,72</p> <p>RD [95% KI]: -0,03 [-0,17; 0,12], p-Wert = 0,73</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 10,0 % vs. 10,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 1,00 [0,21; 4,74], p-Wert = 1,00</p> <p>OR [95% KI]: 1,00 [0,18; 5,63], p-Wert = 1,00</p> <p>RD [95% KI]: -0,00 [-0,16; 0,16], p-Wert = 1,00</p>	
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem Centers for Disease Control and Prevention [CDC] Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	<p>Ergebnisse: 13,4 % vs. 20,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 0,67 [0,23; 1,95], p-Wert = 0,46</p> <p>OR [95% KI]: 0,62 [0,17; 2,28], p-Wert = 0,47</p> <p>RD [95% KI]: -0,07 [-0,26; 0,13], p-Wert = 0,51</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 10,0 % vs. 20,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 0,50 [0,15; 1,67], p-Wert = 0,26</p> <p>OR [95% KI]: 0,44 [0,11; 1,86], p-Wert = 0,27</p> <p>RD [95% KI]: -0,10 [-0,29; 0,09], p-Wert = 0,31</p>	
<p>AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; OBR: optimierte Basistherapie; OR: Odds Ratio; POR: Peto Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>^a Ausschließlich Tod. ^b Schweregrad=Grad 3 oder 4 (Schwer oder potentiell lebensbedrohlich).</p> <p>Anmerkungen: Die Peto Odds Ratio wird nur dargestellt, wenn die Ereignisrate < 1 % in mindestens einem Behandlungsarm ist.</p> <p>Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach setzten die Patienten in Kohorte 1 der Studie TMB-311 fort. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.</p> <p>Aus Studie TNX-355.03 wird der Placebo + OBR-Arm für den nicht-adjustierten historischen Vergleich verwendet.</p> <p>3. Schlussfolgerung</p> <p>Ibalizumab hat bei Patienten mit hohem therapeutischem Bedarf und eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten eine klinisch bedeutsame und patientenrelevante Senkung der Viruslast auf < 50 Kopien/ml nach 48 Wochen Behandlung gezeigt. Dieser wichtige Vorteil war mit einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbunden. Die berichteten therapiebedingten UE waren von leichter bis mittlerer Intensität und führten im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch des Studienmedikaments. Darüber hinaus bietet die zweiwöchentliche intravenöse Gabe eine länger wirkende Alternativen zu täglich verabreichten oralen Medikamenten. Daher hält Theratechnologies für Ibalizumab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen weiterhin für angemessen.</p>	<p>Der Schlussfolgerung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„Primärer Endpunkt der Studie TMB-301 war die Reduktion der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ von Tag 7 bis Tag 14.“</i></p>	
S. 4	<p><i>„Primäre Endpunkte der Studie TMB-311 waren die Reduktion der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ an Tag 7 (nur Kohorte 2) und unerwünschte Ereignisse.“</i></p>	
S. 16	<p><i>„Ungeachtet dessen stellt das virologische Ansprechen keinen direkt patientenrelevanten Endpunkt, sondern einen Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS definierende Ereignisse dar.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u> Die IQWiG-Stellungnahme bezieht sich auf die primären Studienendpunkte in den Studien TMB-301 und TMB-311. Im Dossier haben wir jedoch folgende Definition zur Bewertung des virologischen Ansprechens verwendet: HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml. Das virologische Ansprechen steht in direktem Zusammenhang mit der HIV-Viruslast, der Übertragbarkeit, der Freisetzung des Virus und der Pathogenese der Krankheit und wurde mehrfach in früheren Nutzenbewertungen als valider und akzeptierter Endpunkt bewertet (unter anderem in G-BA 2019b, 2020).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte indirekte historische Vergleich ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, so dass insgesamt keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorliegen.</p>

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Theratechnologies bittet den G-BA, dass der im Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens verwendete patientenrelevante Endpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) so zu bewerten ist wie in allen früheren Dossiers in derselben Indikation.</p>	
S.11	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„Insgesamt entspricht die in der Studie TMB-301 in den ersten 14 Tagen eingesetzte Behandlung nicht den Empfehlungen der Leitlinien. Weder die Fortsetzung einer versagenden Therapie oder eine Therapieunterbrechung bei Therapieversagen noch die Kombination einer versagenden Therapie mit einem aktiven Wirkstoff (Ibalizumab) ist adäquat.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Die Studie TMB-301 wurde in drei Phasen konzipiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollperiode (Tag 0 bis Tag 6): Fortsetzung der bisherigen Therapie (versagende Therapie) 2. Essenzielle bzw. funktionelle Monotherapie-Periode (Tag 7 bis Tag 13): Initialtherapie mit Aufsättigungsdosis Ibalizumab und Fortsetzung der versagenden Therapie 3. Erhaltungsperiode (Tag 14 bis Woche 25): optimierte Basistherapie (OBR) beginnend an Tag 14 und Ibalizumab-Erhaltungsdosis alle zwei Wochen <p>Die Phase der funktionellen Monotherapie war insbesondere von Bedeutung, um die kausale Wirkung von Ibalizumab darzustellen und erfolgte entsprechend des</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

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>Labels. Das Studiendesign wurde in Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden gewählt und in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der EMA- und FDA-Leitlinien (FDA 2015; EMA 2016) durchgeführt, die den Nachweis der Wirksamkeit eines neuen oder neuartigen antiretroviralen Wirkstoffs durch eine kurzzeitige (funktionelle) Monotherapie mit anschließender Optimierung des Hintergrundregimes mit bestehenden antiretroviralen Produkten für bis zu 48 Wochen vorsehen. Diese Leitlinien zielen darauf ab, das Risiko einer Resistenzentwicklung gegenüber dem/den neuen Wirkstoff(en) zu begrenzen, indem ein Placebo + OBR Design und der Verlust potenziell wirksamer Bestandteile der OBR durch weitere Resistenzentwicklung in einem nicht vollständig supprimierenden Regime vermieden wird. Die Zulassungsbehörden erkennen an, dass es unethisch ist, eine placebokontrollierte randomisierte klinische Studie für Patienten mit 2 oder weniger verfügbaren aktiven Wirkstoffen durchzuführen. Darüber hinaus zeigte ein großer Teil der Patienten ein Ansprechen auf Ibalizumab, obwohl die Therapie in den ersten zwei Wochen nicht optimiert war. Theratechnologies hält daher die in der TMB-301-Studie verwendete Behandlung für geeignet, um den Nutzen von Ibalizumab zu bewerten</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Theratechnologies bittet den Gemeinsamen Bundesausschuss, die Studie TMB-301 bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab zu berücksichtigen.</p>	
S. 16	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„In der Interventionsstudie TMB-301 war der nicht zugelassene Wirkstoff Fostemsavir als Teil der patientenindividuellen OBT erlaubt. Auch in der Studie TMB-311 durften Patientinnen und Patienten nicht zugelassenen Wirkstoffe, wie</i></p>	

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

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>Fostemsavir, Cabotegravir und PRO140 im Rahmen der OBT erhalten. Anhand der Angaben im Modul 4 A wird angenommen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation einen nicht zugelassenen Wirkstoff im Rahmen der OBT erhalten hat. In Modul 4 A gibt der pU an, dass in der Studie TMB-301 51,4 % sowie in der Studie TMB-311 56 % in Kohorte 1 und 25 % in Kohorte 2 der Patientinnen und Patienten ein nicht näher erläutertes Prüfpräparat als Teil der OBT benötigten. Genaue Angaben zur Zusammensetzung der jeweiligen OBT in den Studien liegen nicht vor. Insgesamt ist unklar, inwiefern die vorliegenden Studienergebnisse auf die Intervention oder auf andere eingesetzte, nicht zugelassene Wirkstoffe zurückzuführen sind.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>In den beiden Studien TMB-301 und TMB-311 sah das Studienprotokoll vor, dass die Patienten mindestens ein vollständig wirksamer Wirkstoff in ihrer optimierten Basistherapie erhalten sollten. Aufgrund des Resistenzstatus der Patienten war dies mit den verfügbaren zugelassenen Medikamenten nicht möglich. Daher erlaubten die Zulassungsbehörden den Einsatz weiterer Prüfpräparate im Rahmen der Studien, um eine bestmögliche Virussuppression über die Zeit zu ermöglichen. Darüber hinaus wird der Einsatz von Prüfpräparaten in den EACS-Leitlinien im Falle von Resistenzmutationen empfohlen (EACS 2019). Im Allgemeinen ist die Ansprechrate (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) bei Patienten, die Prüfpräparate neben Ibalizumab verwenden, nicht besser. Im Anhang befindet sich die Übersicht über die Verteilung der verschiedenen Wirkstoffklassen in der OBR nach Studien.</p> <table border="1" data-bbox="288 1241 1357 1393"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie (%)</th> <th colspan="6">Wirkstoffklasse</th> </tr> <tr> <th>NRTI</th> <th>NNRTI</th> <th>PI</th> <th>EI</th> <th>INI</th> <th>INV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TMB 301 (OSS ≤ 2)</td> <td>88,6</td> <td>20,0</td> <td>74,3</td> <td>11,4</td> <td>68,6</td> <td>48,6</td> </tr> <tr> <td>TMB 311 Kohorte 2 (OSS ≤ 2)</td> <td>68,8</td> <td>12,5</td> <td>62,5</td> <td>28,1</td> <td>71,9</td> <td>21,9</td> </tr> </tbody> </table>	Studie (%)	Wirkstoffklasse						NRTI	NNRTI	PI	EI	INI	INV	TMB 301 (OSS ≤ 2)	88,6	20,0	74,3	11,4	68,6	48,6	TMB 311 Kohorte 2 (OSS ≤ 2)	68,8	12,5	62,5	28,1	71,9	21,9	<p>In beiden Studien erhielten die Patienten Ibalizumab entsprechend den Angaben der Fachinformation zusammen mit einer patientenindividuellen optimierten Basistherapie (OBT). Kritisch wird hierbei gesehen, dass im Rahmen der OBT auch nicht-zugelassene Arzneimittel eingesetzt wurden. Ein hoher Anteil an Patienten erhielt ein noch in der klinischen Prüfung befindliches Arzneimittel wie Fostemsavir, so dass nicht nachvollziehbar ist, ob Studienergebnisse auf die Wirkung von Ibalizumab zurückzuführen sind oder auf die eingesetzten bisher nicht zugelassenen Wirkstoffe.</p>
Studie (%)	Wirkstoffklasse																												
	NRTI	NNRTI	PI	EI	INI	INV																							
TMB 301 (OSS ≤ 2)	88,6	20,0	74,3	11,4	68,6	48,6																							
TMB 311 Kohorte 2 (OSS ≤ 2)	68,8	12,5	62,5	28,1	71,9	21,9																							

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1" data-bbox="293 448 1359 571"> <tr> <td data-bbox="293 448 734 480">TNX-355.03 Placebo-Gruppe (OSS ≤ 2)</td> <td data-bbox="734 448 846 480">95,0</td> <td data-bbox="846 448 958 480">25,0</td> <td data-bbox="958 448 1359 480">85,0</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="293 480 1359 571"> EI: Entry Inhibitor; INI: Integrase Inhibitor; INV: Investigational Agent; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease Inhibitor </td> </tr> </table> <p data-bbox="293 639 1359 842">Die speziell zu diesem Zweck konzipierten Sensitivitätsanalysen in TMB-301 und TMB-311 zeigten eindeutig, dass der therapeutische Effekt auf Ibalizumab zurückzuführen ist. Dieses Ergebnis wäre auch bei entsprechenden Sensitivitätsanalysen im indirekten Vergleich zu erwarten. Bedingt durch die kleine Patientenpopulation wäre allerdings die Power zu gering, um statistisch signifikante Ergebnisse zu generieren.</p> <p data-bbox="293 863 1359 1023">Zusammengefasst, besteht eine klare Forderung nach der bestmöglichen patientenindividuellen OBR, um allen Patienten eine maximale Reduktion der Viruslast zu ermöglichen. Aus diesem Grund wurden hier im Interesse des Patientenwohls alle potenziell wirksamen Wirkstoffe zur Verfügung gestellt, da einige Patienten auf zugelassene Präparate kein Ansprechen gezeigt haben.</p> <p data-bbox="293 1043 651 1075"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p data-bbox="293 1096 1359 1256">Theratechnologies bittet den G-BA um Kenntnisnahme, dass der Therapieeffekt nachweislich auf Ibalizumab zurückzuführen ist und dass alle Bestrebungen unternommen wurden, um Patienten mit multiresistenten HIV-1 Infektionen ohne ausreichende Behandlungsoptionen das bestmögliche Hintergrundregime anzubieten.</p>	TNX-355.03 Placebo-Gruppe (OSS ≤ 2)	95,0	25,0	85,0	EI: Entry Inhibitor; INI: Integrase Inhibitor; INV: Investigational Agent; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease Inhibitor				
TNX-355.03 Placebo-Gruppe (OSS ≤ 2)	95,0	25,0	85,0							
EI: Entry Inhibitor; INI: Integrase Inhibitor; INV: Investigational Agent; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease Inhibitor										

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„In den Interventionsstudien TMB-301 und TMB-311 wurden Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Resistenz gegenüber jeweils mindestens einem Medikament aus 3 ART-Klassen eingeschlossen. Dabei liegen in Modul 4 A keine Angaben vor, um welche Wirkstoffklassen es sich handelt. Dagegen definieren Leitlinien die multiresistente HIV-Infektion als das Vorliegen einer Resistenz gegenüber mindestens einem Wirkstoff aus folgenden Wirkstoffklassen: NRTI, NNRTI und PI. In der Vergleichsstudie TNX-355.03 war eine nachgewiesene Resistenz gegenüber bestimmten, antiretroviralen Wirkstoffklassen für den Einschluss in die Studie nicht notwendig. Wie viele Patientinnen und Patienten, die in den Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 eingeschlossen wurden, keine multiresistente HIV-1-Infektion gemäß der Definition der Leitlinien aufweisen, kann anhand vorliegender Angaben nicht geprüft werden.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Die Leitlinien sind nicht konsistent in der Definition von Multiresistenz. Die deutsch-österreichische Leitlinie definiert Multiklassenresistenz nicht (DAIG 2019). Die EACS-Leitlinien definieren Multiklassenresistenz nicht, empfehlen aber, dass behandlungserfahrene Patienten, die ein virologisches Versagen haben und Resistenzmutationen aufweisen, mit einem neuen Regime behandelt werden sollten, das mindestens 2 und vorzugsweise 3 wirksame Medikamente enthält. Die Forderung nach mindestens 2 Medikamenten basiert auf der Erkenntnis, dass das Hinzufügen von nur einem aktiven Medikament zu einem bestehenden Regime zu einer schnellen Entwicklung von Resistenzen gegen das neue Medikament und/oder Komponenten des bestehenden Regimes führen kann. Dadurch würden</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

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 eingeschränkten Alternativen dauerhaft von der zukünftigen Nutzung ausgeschlossen. Des Weiteren ist die Angabe „2 vorzugsweise 3 aktive Medikamente“ darauf zurückzuführen, dass es keine klinischen Studien gibt, die den Einsatz von nur 2 Medikamenten in dieser Patientenpopulation mit Resistenzen untersuchen. Regime mit 2 Medikamenten wurden bei neu diagnostizierten Patienten und bei Patienten, die das Regime mit nicht nachweisbarem Virus und ohne Hinweise auf Resistenz in diesen Medikamentenklassen wechselten, untersucht, jedoch sind diese Daten nicht auf diesen speziellen Patiententyp mit mutiertem Virus anwendbar.</p> <p>Eine aktuelle Publikation zeigt, dass es keinen Konsens darüber gibt, wie Multiresistenz zu definieren ist, in der Regel bestehen die Resistenzklassen aus NRTI, NNRTI, PI und INSTIs (Hoffmann und Rockstroh 2020).</p> <p>Ibalizumab ist für Erwachsene mit multiresistenter HIV-Population zugelassen, für die es sonst nicht möglich ist, ein supprimierendes antivirales Regime zu erstellen. Diese Gruppe wird durch die Patienten in TMB-301, TMB-311 und TNX355.03 mit OSS ≤ 2 repräsentiert. Darüber hinaus wurde die Definition der Zielpopulation im Beratungsgespräch mit dem GBA diskutiert (G-BA 2019a).</p> <p>Die folgende tabellarische Zusammenfassung zeigt die Gesamtzahl der resistenten Wirkstoffe und der aktiven OBR-Medikamente in den Zielpopulationen mit OSS ≤ 2 der Studien TMB-301, TMB-311 Kohorte 2 und der TNX-355.03 (Placebo). Diese Gruppen entsprechen insofern dem klinischen Hintergrund der TMB-301-Patienten, als dass sie nur noch wenige verfügbare Wirkstoffe haben. Zu beachten ist, dass immer nur ein Medikament der Klassen NNRTI, PI oder INI in einem Regime verwendet werden darf.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="7" style="text-align: center;">TMB-301 – Ausmaß der Medikamentenresistenz zur Baseline (n=35)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">OSS</th> <th style="text-align: center;">Alle Klassen Resistente Medikamente</th> <th style="text-align: center;">NRTI Resistente Medikamente</th> <th style="text-align: center;">NNRTI Resistente Medikamente</th> <th style="text-align: center;">PI Resistente Medikamente</th> <th style="text-align: center;">INI Resistente Medikamente</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mögliches Maximum</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">21</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td style="text-align: center;">1,3</td> <td style="text-align: center;">19,2</td> <td style="text-align: center;">6,1</td> <td style="text-align: center;">4,0</td> <td style="text-align: center;">6,8</td> <td style="text-align: center;">2,3</td> </tr> <tr> <td>KI (95%)</td> <td style="text-align: center;">±0,2</td> <td style="text-align: center;">±2,0</td> <td style="text-align: center;">±0,6</td> <td style="text-align: center;">±0,5</td> <td style="text-align: center;">±0,9</td> <td style="text-align: center;">±0,6</td> </tr> <tr> <td colspan="7">INI: Integrase Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); PI: Protease Inhibitor</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="7" style="text-align: center;">TMB-311 Kohorte 2 – Ausmaß der Medikamentenresistenz zur Baseline (n=32)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">OSS</th> <th style="text-align: center;">Alle Klassen Resistente Medikamente</th> <th style="text-align: center;">NRTI Resistente Medikamente</th> <th style="text-align: center;">NNRTI Resistente Medikamente</th> <th style="text-align: center;">PI Resistente Medikamente</th> <th style="text-align: center;">INI Resistente Medikamente</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mögliches Maximum</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">22</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td style="text-align: center;">0,7</td> <td style="text-align: center;">18,7</td> <td style="text-align: center;">5,8</td> <td style="text-align: center;">4,2</td> <td style="text-align: center;">6,2</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> </tr> </tbody> </table>	TMB-301 – Ausmaß der Medikamentenresistenz zur Baseline (n=35)							OSS	Alle Klassen Resistente Medikamente	NRTI Resistente Medikamente	NNRTI Resistente Medikamente	PI Resistente Medikamente	INI Resistente Medikamente		Mögliches Maximum	2	24	7	5	8	4	Median	1	21	7	5	8	4	Mittelwert	1,3	19,2	6,1	4,0	6,8	2,3	KI (95%)	±0,2	±2,0	±0,6	±0,5	±0,9	±0,6	INI: Integrase Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); PI: Protease Inhibitor							TMB-311 Kohorte 2 – Ausmaß der Medikamentenresistenz zur Baseline (n=32)							OSS	Alle Klassen Resistente Medikamente	NRTI Resistente Medikamente	NNRTI Resistente Medikamente	PI Resistente Medikamente	INI Resistente Medikamente		Mögliches Maximum	2	24	7	5	8	4	Median	1	22	7	5	8	4	Mittelwert	0,7	18,7	5,8	4,2	6,2	2,5	
TMB-301 – Ausmaß der Medikamentenresistenz zur Baseline (n=35)																																																																																						
OSS	Alle Klassen Resistente Medikamente	NRTI Resistente Medikamente	NNRTI Resistente Medikamente	PI Resistente Medikamente	INI Resistente Medikamente																																																																																	
Mögliches Maximum	2	24	7	5	8	4																																																																																
Median	1	21	7	5	8	4																																																																																
Mittelwert	1,3	19,2	6,1	4,0	6,8	2,3																																																																																
KI (95%)	±0,2	±2,0	±0,6	±0,5	±0,9	±0,6																																																																																
INI: Integrase Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); PI: Protease Inhibitor																																																																																						
TMB-311 Kohorte 2 – Ausmaß der Medikamentenresistenz zur Baseline (n=32)																																																																																						
OSS	Alle Klassen Resistente Medikamente	NRTI Resistente Medikamente	NNRTI Resistente Medikamente	PI Resistente Medikamente	INI Resistente Medikamente																																																																																	
Mögliches Maximum	2	24	7	5	8	4																																																																																
Median	1	22	7	5	8	4																																																																																
Mittelwert	0,7	18,7	5,8	4,2	6,2	2,5																																																																																

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																															
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0;">KI (95%)</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±0,2</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±2,5</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±0,8</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±0,6</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±1,1</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±0,6</td> </tr> <tr> <td colspan="7">INI: Integrase Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); PI: Protease Inhibitor</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">TNX-355 Placebo Gruppe – Ausmaß der Medikamentenresistenz zur Baseline (n=20)</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">OSS</td> <td style="text-align: center;">Alle Klassen Resistente Medikamente</td> <td style="text-align: center;">NRTI Resistente Medikamente</td> <td style="text-align: center;">NNRTI Resistente Medikamente</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">PI Resistente Medikamente</td> </tr> <tr> <td>Mögliches Maximum</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">17</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td style="text-align: center;">1,2</td> <td style="text-align: center;">13,6</td> <td style="text-align: center;">4,8</td> <td style="text-align: center;">2,0</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">6,8</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0;">KI (95%)</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±0,4</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±1,4</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±0,6</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">±0,5</td> <td colspan="2" style="background-color: #e0e0e0;">±1,0</td> </tr> <tr> <td colspan="7">KI: Konfidenzintervall; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); PI: Protease Inhibitor</td> </tr> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Auswahl der Patienten für die Zielpopulation ist angemessen. Daher können die Ergebnisse der Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 zur Ableitung des Zusatznutzens von Ibalizumab herangezogen werden.</p>	KI (95%)	±0,2	±2,5	±0,8	±0,6	±1,1	±0,6	INI: Integrase Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); PI: Protease Inhibitor							TNX-355 Placebo Gruppe – Ausmaß der Medikamentenresistenz zur Baseline (n=20)								OSS	Alle Klassen Resistente Medikamente	NRTI Resistente Medikamente	NNRTI Resistente Medikamente	PI Resistente Medikamente		Mögliches Maximum	2	17	6	3	8		Median	1	15	5	2,5	8		Mittelwert	1,2	13,6	4,8	2,0	6,8		KI (95%)	±0,4	±1,4	±0,6	±0,5	±1,0		KI: Konfidenzintervall; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); PI: Protease Inhibitor							
KI (95%)	±0,2	±2,5	±0,8	±0,6	±1,1	±0,6																																																											
INI: Integrase Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); PI: Protease Inhibitor																																																																	
TNX-355 Placebo Gruppe – Ausmaß der Medikamentenresistenz zur Baseline (n=20)																																																																	
	OSS	Alle Klassen Resistente Medikamente	NRTI Resistente Medikamente	NNRTI Resistente Medikamente	PI Resistente Medikamente																																																												
Mögliches Maximum	2	17	6	3	8																																																												
Median	1	15	5	2,5	8																																																												
Mittelwert	1,2	13,6	4,8	2,0	6,8																																																												
KI (95%)	±0,4	±1,4	±0,6	±0,5	±1,0																																																												
KI: Konfidenzintervall; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score); PI: Protease Inhibitor																																																																	

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„Die Wahl seines Selektionskriteriums begründet er [der pU] mit nationalen und internationalen Leitlinien, die für eine ART die Kombination aus mindestens 2, vorzugsweise 3 aktiven antiretroviralen Wirkstoffen empfehlen. Daraus schlussfolgert der pU, dass für die selektierten Patientinnen und Patienten, die eine Virussuszeptibilität für maximal 2 antiretrovirale Wirkstoffe aufweisen, die Zusammenstellung einer aktiven ART ohne Ibalizumab nicht möglich ist. Angaben dazu, ob für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Kombination aus 2 antiretroviralen Wirkstoffen mit dem Ziel einer vollständigen Virussuppression möglich wäre, liegen nicht vor. Es lässt sich daher nicht beurteilen, ob für diese Patientinnen und Patienten ohne Ibalizumab tatsächlich kein aktives antivirales Regime zusammengestellt werden konnte.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Aus Sicht von Theratechnologies trifft die hier beschriebene Argumentation nicht vollständig zu. Die Anzahl der Medikamente, für die ein Studienteilnehmer als suszeptibel gemeldet wurde, entspricht nicht der Anzahl der verwendeten Medikamente in der patientenindividuellen OBR. Die EACS-Leitlinie empfiehlt, dass Ärzte mindestens 2 und vorzugsweise 3 aktive Wirkstoffe im neuen Regime verwenden sollten (einschließlich Wirkstoffe aus zuvor verwendeten Klassen) (EACS 2019).</p> <p>In den Studien TMB-301 und TMB-311 Kohorte 2 wurde die OBR durch den behandelnden Arzt nach den von diesen Leitlinien vorgegebenen Versorgungsstandards erstellt.</p>	<p>Unklar bleibt auch, ob die für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Patienten die vorliegende Indikation abbilden. Der pharmazeutische Unternehmer selektiert für den vorgelegten Vergleich aus verschiedenen Studienarmen Patienten, die neben Ibalizumab eine Virusempfindlichkeit für maximal zwei antiretrovirale Wirkstoffe aufweisen. Anhand der vorliegenden Daten kann nicht bewertet werden, ob mithilfe dieser Wirkstoffe für die Patienten tatsächlich kein supprimierendes antivirales Regime zusammengestellt werden konnte, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht.</p>

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

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>Anbei die Übersicht über den Anteil der Patienten mit unterschiedlicher Anzahl von Medikamenten in der OBR, je nach Studie. In TMB-301 erhielten ca. 70 % und in TMB-311 ca. 50 % der Patienten vier oder mehr antiretrovirale Medikamente.</p> <table border="1" data-bbox="291 619 1357 933"> <thead> <tr> <th colspan="7">Anzahl der Medikamente in der OBR</th> </tr> <tr> <th>Studie (n) (%)</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TMB 301 (OSS ≤ 2)</td> <td>0 (0)</td> <td>4 (11,4)</td> <td>7 (20,0)</td> <td>9 (25,7)</td> <td>12 (34,3)</td> <td>3 (8,6)</td> </tr> <tr> <td>TMB 311 Kohorte 2 (OSS ≤ 2)</td> <td>4 (12,5)</td> <td>6 (18,8)</td> <td>6 (18,8)</td> <td>6 (18,8)</td> <td>6 (18,8)</td> <td>3 (9,4)</td> </tr> <tr> <td>TNX-355.03 Placebo Gruppe (OSS ≤ 2)</td> <td>1 (5,0)</td> <td>2 (10,0)</td> <td>4 (20,0)</td> <td>11 (55,0)</td> <td>2 (10,0)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>OBR: Optimierte Basistherapie; OSS: Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (Overall susceptibility score)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Patienten erhielten geeignete begleitende OBR mit bis zu sechs Medikamenten. Die Therapie wurde auf Basis der Resistenzmutation optimiert und beinhaltete so viele Wirkstoffe wie möglich.</p>	Anzahl der Medikamente in der OBR							Studie (n) (%)	1	2	3	4	5	6	TMB 301 (OSS ≤ 2)	0 (0)	4 (11,4)	7 (20,0)	9 (25,7)	12 (34,3)	3 (8,6)	TMB 311 Kohorte 2 (OSS ≤ 2)	4 (12,5)	6 (18,8)	6 (18,8)	6 (18,8)	6 (18,8)	3 (9,4)	TNX-355.03 Placebo Gruppe (OSS ≤ 2)	1 (5,0)	2 (10,0)	4 (20,0)	11 (55,0)	2 (10,0)		
Anzahl der Medikamente in der OBR																																					
Studie (n) (%)	1	2	3	4	5	6																															
TMB 301 (OSS ≤ 2)	0 (0)	4 (11,4)	7 (20,0)	9 (25,7)	12 (34,3)	3 (8,6)																															
TMB 311 Kohorte 2 (OSS ≤ 2)	4 (12,5)	6 (18,8)	6 (18,8)	6 (18,8)	6 (18,8)	3 (9,4)																															
TNX-355.03 Placebo Gruppe (OSS ≤ 2)	1 (5,0)	2 (10,0)	4 (20,0)	11 (55,0)	2 (10,0)																																

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe ist im Vergleichsarm der Studie TNX-355.03 nicht umgesetzt. Dies ist darin begründet, dass die Studie TNX-355.03 vor etwa 15 Jahren, zwischen 2004 und 2006 durchgeführt wurde und zur Zeit der Studiendurchführung nur ein kleiner Teil der aktuell verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen war. Ein Teil der im Anwendungsgebiet heute relevanten Therapieoptionen wurden erst nach der Studie zugelassen. Beispielsweise wurde im Jahr 2007 mit Raltegravir der erste Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der Integrase-Inhibitoren zugelassen. Die Zulassung des ersten Verstärkers Cobicistat erfolgte im Jahr 2012. Auch stand nach 2006 eine Vielzahl neuer Wirkstoffe aus bereits bestehenden Wirkstoffklassen zur Verfügung. Außerdem ist seit 2011 zur Verbesserung der Therapieadhärenz der Einsatz von verschiedenen Kombinationspräparaten möglich. Diese Studie ist nicht geeignet den Verlauf der multiresistenten HIV-Infektion unter einer wirksamen oder teilweise wirksamen patientenindividuellen ART, die aktuell verfügbare Therapieoptionen ausschöpft, abzubilden.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Die Patienten in der Studie TNX-355.03 und in den Studien TMB-301 und TMB-311 hatten zum Zeitpunkt der Durchführung gemäß dem Label vergleichbare Einschlusskriterien und beschränkte Behandlungsmöglichkeiten mit einem OSS ≤ 2. Unabhängig vom Jahr der Durchführung, und der Verfügbarkeit der zugelassenen Substanzklassen zeigten die Patienten Resistenzen gegen die meisten, zum jeweiligen Zeitpunkt der Studien verfügbaren Medikamente und ein Ansprechen auf Ibalizumab. Die TNX-355.03 Studie ist daher geeignet die zweckmäßige Vergleichstherapie im indirekten Vergleich darzustellen.</p>	<p>Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie waren viele der aktuell in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen noch nicht verfügbar. Ein Vergleich von Ibalizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie wie sie im heutigen Praxisalltag eingesetzt wird, ist daher nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Theratechnologies Europe limited

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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ergebnisse des historischen Vergleichs, die den dramatischen Effekt zum Erreichen der Virussuppression zeigen, sind bei der Ableitung des Zusatznutzens von Ibalizumab zu berücksichtigen.</p>	<p>Da die Studien TMB-301 und -311 zu einem deutlich späteren Zeitraum durchgeführt wurden, ist zudem unklar, ob die Patientenpopulationen im Interventions- und Vergleichsarm für den indirekten Vergleich ausreichend vergleichbar sind, da von Unterschieden bei z.B. Krankheitsdauer und Vortherapien auszugehen ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) 2019. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV Infektion: S2K Version 8, Stand: 10.04.2019; AWMF-Register-Nr.: 055-001*. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>, abgerufen am: 30.06.2020.
2. European AIDS Clinical Society (EACS) 2019. *Guidelines Version 10.0 November 2019*. Verfügbar unter: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf, abgerufen am: 24.01.2020.
3. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection: EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf, abgerufen am: 13.08.2019.
4. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trogarzo (Ibalizumab)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.07.2020.
5. Fischl M. A., Richman D. D., Grieco M. H., Gottlieb M. S., Volberding P. A., Laskin O. L., Leedom J. M., Groopman J. E., Mildvan D. und Schooley, R. T. 1987. *The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial*. N Engl J Med 317 (4), S. 185–191.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Data on file*.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *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 - Doravirin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5841/2019-07-04_AM-RL-XII_Doravirin_D-421_TrG.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir/Lamivudin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6322/2020-02-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Lamivudin_D-465_TrG.pdf, abgerufen am: 15.07.2020.
9. Hoffmann C. und Rockstroh J. K. 2020. *HIV 2020/2021*. Medizin Fokus Verlag, Zöllnerstraße 17, 22761 Hamburg.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 18.12.2020.
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2015. *Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-immunodeficiency-virus-1-infection-developing-antiretroviral-drugs-treatment>, abgerufen am: 10.07.2020.
12. Vlahov D., Graham N., Hoover D., Flynn C., Bartlett J. G., Margolick J. B., Lyles C. M., Nelson K. E., Smith D., Holmberg S. und Farzadegan, H. 1998. *Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+ cell count*. JAMA 279 (1), S. 35–40.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Ibalizumab/Trogarzo®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ibalizumab ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.</p> <p>In der Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz merkt das IQWiG auf S. 15 unter Abschnitt 2.3 folgendes an: „[...] Diese Studie ist nicht geeignet den Verlauf der multiresistenten HIV-Infektion unter einer wirksamen oder teilweise wirksamen patientenindividuellen ART, die aktuell verfügbare Therapieoptionen ausschöpft, abzubilden.“</p> <p>Anmerkung zur Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz:</p> <p>Die Anzahl der Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion ist sehr begrenzt. Daher ist es nur bedingt möglich eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe in einer Studien-/Therapielandschaft abzubilden.</p> <p>Die Anzahl der Studien ist aufgrund dieser besonderen Umstände begrenzt. Die vom pU vorgelegten Studien stellen die beste verfügbare Evidenz für jene Patienten dar, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind und für die es sonst nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren.</p> <p>Daher erachtet MSD eine zusätzliche Einschränkung hinsichtlich der Aktualität der Studien als nicht sachgerechtes Vorgehen.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie waren viele der aktuell in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen noch nicht</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verfügbar. Ein Vergleich von Ibalizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie wie sie im heutigen Praxisalltag eingesetzt wird, ist daher nicht möglich.</p> <p>Da die Studien TMB-301 und -311 zu einem deutlich späteren Zeitraum durchgeführt wurden, ist zudem unklar, ob die Patientenpopulationen im Interventions- und Vergleichsarm für den indirekten Vergleich ausreichend vergleichbar sind, da von Unterschieden bei z.B. Krankheitsdauer und Vortherapien auszugehen ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	18. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Ibalizumab (Trogarzo)
Stellungnahme von	<i>ViiV Healthcare GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einbeziehung von medizinischer Expertise:</p> <p>Die Komplexität der vorliegenden Indikation erfordert ein hohes Maß an medizinischer Expertise. ViiV Healthcare begrüßt somit die Hinzunahme eines medizinischen Experten im Rahmen dieser Bewertung durch das IQWiG. Wünschenswert wäre darüber hinaus die standardmäßige Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften, um den aktuellen medizinischen Wissensstand und die Behandlungspraxis noch besser und umfassender abzubilden.</p>	<p>Die Vorschläge werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Einbeziehung von Patientenvertretern:</p> <p>Aufgrund der besonderen medizinischen Bedürfnisse in dieser Patientenpopulation begrüßt ViiV Healthcare den Einbezug eines Patientenvertreters, um den grundlegenden Bedarf in dieser speziellen Population besser und umfassender abzubilden.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Patientenrelevanz des Virologisches Ansprechen

Das IQWiG führt in seiner Dossierbewertung (A20-82) vom 27.11.2020 für Ibalizumab auf Seite 16 (Ergebnisse zum virologischen Ansprechen im Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien) zu den Ergebnissen zum virologischen Ansprechen aus, dass das virologische Ansprechen keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Zitat: „Ungeachtet dessen stellt das virologische Ansprechen keinen direkt patientenrelevanten Endpunkt, sondern einen Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS definierende Ereignisse dar.“

Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt das virologische Ansprechen (Absinken der Viruslast unter 50 Kopien/ml) als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet anerkannt (z.B. Dolutegravir/Lamivudin). Hier schreibt der G-BA (Seite 8, tragende Gründe Dolutegravir/Lamivudin): „Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.“ [1]

Es ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG diesen Endpunkt, den der G-BA in anderen Verfahren als patientenrelevant eingestuft und akzeptiert hat, in der vorliegenden Dossierbewertung als nicht - patientenrelevant einstuft.

Eine detailliertere Begründung, wie das IQWiG zu dieser Endpunkt - Einschätzung gelangt, ist der Dossierbewertung nicht zu entnehmen.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Vorgehen zur Ableitung der GKV - Zielpopulation

In seiner Dossierbewertung (A20-82) vom 27.11.2020 zum Wirkstoff Ibalizumab führt das IQWiG auf Seite 22 (Bewertung des Vorgehens des pU, Zu Schritt 5) aus, dass es in der Ableitung des pU zu einer Unterschätzung der GKV Zielpopulation gekommen ist. Dies führt das IQWiG hauptsächlich auf die Nutzung der Studie Judd et.al. [2] zurück.

Generell gibt es nur wenige Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion in Deutschland, insbesondere zu Patienten, die ein 3 Klassenversagen bzw. bereits eine ≥ 3 Klassen-Resistenz aufweisen.

Da das IQWiG keine klarifizierenden Empfehlungen zur Ableitung der epidemiologischen Grenzen für virämische Patient*innen, die eine neue Behandlungsoption benötigen, vorgeschlagen hat, stellt aus unserer Sicht die Studie Judd et.al. [2] die bestmöglich verfügbare Evidenz für virämische Patient*innen, die neue Behandlungsoptionen benötigen, dar.

ViiV Healthcare würde es daher begrüßen, wenn das IQWiG nochmals seine Rationale, dass es sich bei der zur Ableitung der Patientenzahl herangezogenen Quellen tendenziell um eine Unterschätzung handelt, näher erläutert und darlegt, auf welcher Evidenz diese Einschätzung beruht.

Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Diese wird insbesondere durch den Schritt begründet, indem der Anteil von Patienten mit virologischem Drei-Klassen-Versagen, die neue Behandlungsoptionen benötigen, auf Patienten übertragen wird, die bereits ein Drei-Klassen-Versagen aufweisen, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt. Weitere Unsicherheiten ergeben sich unter anderem durch die Übertragung der italienischen Register-Daten auf den deutschen Versorgungskontext und die methodischen Schwächen bei der Herleitung der Daten zu Patienten mit bereits diagnostizierter HIV-Infektion.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe des G-BA zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir/Lamivudin*. 6. Februar 2020. 2020; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6322/2020-02-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Lamivudin_D-465_TrG.pdf.
2. Judd, A., et al., *Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe*. *HIV Med*, 2017. **18**(3): p. 171-180.

5.4 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Ibalizumab/ Trogarzo®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundsätzlich werden in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten)• Patienten, die bereits antiretroviral behandelt werden (vorbehandelte Patienten). <p>Die Differenzierung in Teilpopulationen nach Behandlungsstatus entspricht sowohl dem Vorgehen in klinischen Studien und nationalen/internationalen Leitlinien [1-3] als auch dem Vorgehen im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hingegen hat ihre Vorgehensweise im Hinblick auf die Definition von Patientenpopulationen in der Indikation HIV dahingehend modifiziert, dass nicht mehr die reine Behandlungshistorie, sondern primär der Resistenzstatus und damit implizit die verbleibenden antiretroviralen Therapie-Optionen als Definitionskriterium herangezogen werden [4]. Dies beeinflusst insbesondere die Definition und Charakterisierung der vorbehandelten Patientenpopulation, und spiegelt sich entsprechend in der jeweiligen Indikation wider, wie die folgenden Beispiele zeigen:</p> <p>So ist die Substanzkombination Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (BIC/FTC/TAF) wie folgt zugelassen: <i>„Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen</i></p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>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 [5].“</i> Damit umfasst die Zulassung von BIC/FTC/TAF sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten, sofern diese nicht mit einem Virus infiziert sind, das Resistenz-assoziierte Mutationen aufweist.</p> <p>Die am 21. Dezember 2020 erteilte europäische Zulassung der Kombination der beiden antiretroviralen Substanzen Rilpivirin (RPV) [6] und Cabotegravir (CAB) [7] (https://www.ema.europa.eu/en/news/first-long-acting-injectable-antiretroviral-therapy-hiv-recommended-approval) umfasst die Behandlung vorbehandelter, unter ihrer aktuellen Therapie virologisch supprimierter (Viruslast < 50 Kopien/ml) Patienten, die mit einem Virus infiziert sind, das keine Resistenz-assoziierten Mutationen gegen die Klasse der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI) aufweist.</p> <p>Der Protease-Inhibitor (PI) Tipranavir [8] ist in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir 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. Aptivus sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.“ Die Zulassung ist also beschränkt auf mehrfach vorbehandelte</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, die mit einem Virus infiziert sind, das Resistenz-assoziierte Mutationen gegen mehrere Substanzen aus der Klasse der PI aufweist, und darüber hinaus dürfen für diese Patienten keine anderen antiretroviralen Behandlungsoptionen mehr verfügbar sind.</p> <p>Die Zulassung des in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassenen monoklonalen Antikörpers Ibalizumab [9] umfasst die „<i>Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann</i>“ und damit eine weit vorbehandelte Patientenpopulation, die sich maßgeblich von den vorbehandelten Patientenpopulationen unterscheidet, für die BIC/FTC/TAF oder RPV (long-acting) und CAB (long-acting) zugelassen sind.</p> <p>Die genannten Zulassungsbeispiele zeigen deutlich, dass die Population der vorbehandelten Patienten aus einer Vielzahl verschiedener Teilpopulationen mit unterschiedlichen Charakteristika und vor allem unterschiedlichen verbleibenden antiretroviralen Therapie-Optionen besteht, wodurch sich verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) ergeben. Entsprechend wird als zVT für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung keine substanzspezifizierte Therapie, sondern in der Regel die „<i>individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ festgelegt.</i></p> <p>Während die Festlegung einer patientenindividualisierten zVT für die vorbehandelte Patientenpopulation medizinisch und inhaltlich grundsätzlich unstrittig ist, stellt sich die Frage, ob diese nicht je nach zugelassenem Anwendungsgebiet zu ergänzen, respektive zu modifizieren ist, um die tatsächliche Zulassungspopulation des zu bewertenden Arzneimittels, das teilweise nur eine Teilpopulation der vorbehandelten Patientenpopulation darstellt, sachgerecht abzubilden.</p> <p>So hat der Gemeinsame Bundesausschuss die zVT im Verfahren zu dem INI Dolutegravir (DTG) [10] die vorbehandelte Patientenpopulation unterteilt in</p> <ul style="list-style-type: none">• die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt und• die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, <p>und für die beiden Teilpopulationen unterschiedliche zVTn festgelegt. Während die zVT für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit INI als nachrangiger Therapieoption die „<i>Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter</i></p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“</i> festgelegt wurde, war die zVT für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelte Erwachsenen mit INI als erster Therapieoption „<i>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“</i>. Da im Vergleichsarm in der vom pharmazeutischen Unternehmer für diese Teilpopulation vorgelegten Studie Raltegravir eingesetzt wurde, war die Studie nutzenbewertungsrelevant und es konnte schlussendlich für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, ein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die Umsetzung der zVT „<i>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“</i> per se eine methodische Herausforderung im Hinblick auf ihre Abbildung und Umsetzung in einer klinischen Studie darstellt, ist zu überlegen, inwieweit die vorbehandelte, sehr heterogene Patientenpopulation</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gemäß der jeweiligen Zulassung in Teilpopulationen unterteilt und die zVT entsprechend adaptiert werden kann.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.1 October 2020.
2. Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Version 9 vom 03.09.2020, AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. 2020.
3. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. 2020;324(16):1651-69.
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. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Juli 2020.
6. European Medicines Agency. CHMP Summary of positive opinion (initial authorisation) Rekambys (rilpivirine). EMA/CHMP/455296/2020. 2020.
7. European Medicines Agency. CHMP Summary of positive opinion (initial authorisation) Vocabria (cabotegravir). EMA/CHMP/447977/2020. 2020.
8. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: August 2018.
9. Theratechnologies International Limited. Produktinformation Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ibalizumab). Stand der Information: März 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.

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

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Trogarzo® (Ibalizumab, multiresistente HIV-Infektion)
Stellungnahme von	 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Markus Bickel / Dr. med. Christian Hoffmann Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch bei intensiv vorbehandelten HIV-Patientinnen und -patienten sollte immer versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (1). Dieses Ziel ist wichtig, um die Transmission multiresistenter HIV-Stämme zu verhindern, und um Aids zu vermeiden. Patientinnen und Patienten mit multiresistenten HIV-Stämmen haben im Vergleich zu anderen Patientinnen und Patienten mit nicht-resistenter HIV-Infektion eine ungünstigere Prognose – und zwar vor allem, wenn die Viruslast nicht gesenkt werden kann. So war das Aids-Risiko in der italienischen PRESTIGIO-Kohorte mit 148 Patientinnen und Patienten mit Vierklassen-HIV Resistenz bei Vorliegen einer nachweisbaren HI-Virämie nach 48 Monaten verdoppelt (2).</p> <p>Ibalizumab (Trogarzo®) ist ein monoklonaler Antikörper, der direkt an den CD4-Rezeptor bindet und so den Eintritt von HIV verhindert. Im Gegensatz zu anderen Attachment-Inhibitoren scheint Ibalizumab nicht die Bindung von gp120 an CD4 zu verhindern, sondern eher die anschließende konformationelle Änderung und damit die Bindung von gp120 an CCR5 und CXCR4. Es handelt sich bei dieser Post-Attachment-Inhibition um einen neuen Wirkmechanismus und damit um eine wichtige neue Option für Patientinnen und Patienten mit multiresistenten HIV-Stämmen. Kreuzresistenzen sind nicht zu erwarten. Eine Frage ist, ob die Funktionalität der CD4-Zellen nicht beeinträchtigt wird. Angeblich ist die Bindungsstelle von Ibalizumab an CD4 auch anders lokalisiert als die Bindungsstellen der natürlichen CD4-Liganden, den HLA-Klasse-II-Molekülen. Die CD4-Zellen sollten ihre normalen Funktionen also wahrnehmen können. Allerdings sind hier weitere Untersuchungen notwendig.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers 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>In einer plazebokontrollierten Phase-II-Studie (3) erhielten intensiv vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit multiresistenten HIV-Stämmen zusätzlich zu einer optimierten ART alle zwei Wochen eine Infusion mit zwei unterschiedlichen Dosen (10 bzw. 15 mg/kg Ibalizumab) oder Plazebo. Nach 48 Wochen war ein anhaltender HI-Virämie von etwa einer Logstufe in beiden Ibalizumab-Armen im Vergleich zum Plazebo-Arm zu beobachten. In einer Phase IIb-Studie wurde Ibalizumab bei 113 intensiv vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit multiresistenten HIV-Stämmen alle 2 oder 4 Wochen gegeben. Nach Woche 24 hatten 59 % bzw. 31 % eine HI-Viruslast <50 Kopien/ml erreicht (4). In einer weiteren Studie erreichten immerhin noch 43 % von 40 intensiv vorbehandelten Patientinnen und Patienten nach 24 Wochen eine Viruslast <50 Kopien/ml – bei zweiwöchentlichen Infusionen des Ibalizumab. Der virologische Erfolg blieb bei den meisten Patientinnen und Patienten über 48 Wochen bestehen (5). Die Verträglichkeit war bislang gut.</p> <p>Auch die subkutane Applikation wird untersucht, ist aber möglicherweise etwas schwächer (6). Es scheint eine inverse Korrelation zwischen der Sensitivität für Ibalizumab und löslichem CD4 zu geben - möglicherweise sind Ibalizumab-resistente Viren für lösliches CD4 überempfindlich, das alleine nicht wirkt (siehe oben, 7). Ibalizumab dürfte eine wichtige Option für intensiv vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit multiresistenten HIV-Stämmen werden - auch wenn noch einige Fragen offen sind und die Erfahrungen bislang sehr begrenzt sind. Angesichts des Bedarfs sind nicht nur aus Sicht der dagnä diese Unsicherheiten zu akzeptieren (8).</p> <p>Ibalizumab wird sicher – nicht zuletzt wegen des umständlichen Applikationsweges – nur für sehr wenige ausgewählte Patientinnen und Patienten in Frage kommen. Eine in 2018 durch DAIG und dagnä</p>	<p>Da Ibalizumab in beiden Studienarmen nicht zulassungskonform eingesetzt wurde, ist diese direkt vergleichende Studie nicht für die Nutzenbewertung von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht den Placeboarm für den indirekten Vergleich heran.</p> <p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung.</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>veranlasste Umfrage unter insgesamt 56 HIV-Schwerpunktpraxen und -zentren ergab einen potentiellen Bedarf für Ibalizumab für etwa 25 Patientinnen und Patienten. In der bundesweiten LOWER-Studie, in der etwa 25 % aller Patientinnen und Patienten in Deutschland mit mindestens Dreiklassen-HIV-Resistenz untersucht wurden, waren lediglich 7 von 243 Patientinnen und Patienten HI-virämisch und ohne weitere HIV Therapieoptionen (9). In der sehr gut dokumentierten Schweizer Kohorte (in der etwa drei Viertel aller HIV-Patientinnen und -Patienten in der Schweiz beobachtet werden) lag die Prävalenz der Viren mit Vierklassenresistenz bei Patientinnen und Patienten, die ihre ART nach 2006 begonnen hatte, unter <0,4% (10). Insgesamt wurden gerade einmal 14 Patientinnen und Patienten mit einer Vierklassen-HIV-Resistenz gesehen. Hochgerechnet auf Deutschland wäre dies weniger als 100 Patientinnen und Patientinnen mit einer Vierklassen-HIV-Resistenz.</p> <p>Es ist also – basierend auf sehr unterschiedlichen Daten (Schweizer Kohorte, LOWER Studie, DAIG und dagnä-Umfrage) - sicher, dass die zu erwartende Zahl von Patientinnen und Patienten in Deutschland, die für eine Therapie mit Ibalizumab in Frage kommen, deutlich <100 liegen dürfte. Für diese Patientinnen und Patienten mit extrem limitierten Optionen dürfte Ibalizumab gleichwohl eine äußerst wichtige, möglicherweise sogar lebensrettende Möglichkeit darstellen, eine HI-Virussuppression wieder zu erreichen.</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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Youle M, Staszweski S, Clotet B, et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 86-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798623/>
- A.
 2. Parisi MR, Poli A, Menozzi, et al. Burden of disease in PLWH harboring a 4-class drug resistant virus: data from PRESTIGIO Registry. PE20/11, 17th EACS 2019, Basel. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33241063/>
- B.
 3. Norris D, Morales J, Godofsky E, et al. TNX-355, in combination with optimized background regimen, achieves statistically significant viral load reduction and CD4 cell count increase when compared with OBR alone in phase 2 study at 48 weeks. Abstr. ThLB0218, XVI IAC 2006, Toronto. <https://library.iasociety.org/AbstractView.aspx?confID=2006&abstractID=51042>
- C.
 4. Khanlou H, Gathe G, Schrader S, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of ibalizumab in treatment-experienced HIV-1 infected patients: A phase 2b study. Abstract H2-794b, ICAAC 2011. Chicago. https://www.natap.org/2011/ICAAC/ICAAC_43.htm
- D.
 5. Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med* 2018, 379:645-654. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110589/>
- E.
 6. Lin HS, Lee SJ, Wang NC, et al. Intramuscular ibalizumab: pharmacokinetics, safety, and efficacy vs IV administration. Abstract 438, 24th CROI 2017, Seattle. <https://www.croiconference.org/abstract/intramuscular-ibalizumab-pharmacokinetics-safety-and-efficacy-vs-iv-administration/>
- F.
 7. Duensing T, Fung M, Lewis S, Weinheimer S. In vitro characterization of HIV isolated from patients treated with the entry inhibitor TNX-355. Abstract 158 LB, 13th CROI 2006, Denver.
- G.
 8. Sheikh V, Murray JS, Sherwat A. Ibalizumab in Multidrug-Resistant HIV - Accepting Uncertainty. *N Engl J Med* 2018, 379:605-607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110580/>
- H.
 9. Daeumer M, Wolf E, Bickel M, et al. Detection of archived mutations in patients infected with multiclass resistant HIV-1. Abstract 544, 26th CROI 2019, Seattle. <https://www.croiconference.org/abstract/detection-archived-mutations-patients-infected-multiclass-resistant-hiv-1/>
- I.
 10. Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. *Clin Infect Dis* 2016, 62:1310-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962075/>

5.6 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Ibalizumab (Trogarzo)
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft (vertreten durch: Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Hinweis zu Seite 8, 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p>Die Phase 2b-Dosisfindungsstudie TMB-202¹ wurde vom pU nicht eingereicht. Die verwendeten Dosierungen entsprechen nicht dem Label, und sie hatte keine Vergleichsgruppe. Sie dürfte daher für die Nutzenbewertung keine Rolle spielen.</p>	<p>Der Hinweis zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p><u>In Bezug auf Seite 6 Zeile 22ff</u></p> <p>In Studien mit Patienten mit hochgradiger Resistenz besteht ein ethisches Dilemma für die Kontrollgruppe. Dies gilt insbesondere für die in TMB-301 eingeschlossenen Patienten, die eine fortgeschrittene Immundefizienz mit hohem Risiko schwerer lebensbedrohlicher opportunistischer Erkrankungen aufwiesen (<200 CD4-Zellen in 68%, <50 C4-Zellen in 43%, <10 CD4-Zellen in 30%). Wird bei diesen Patienten keine Suppression der Plasmavirämie erreicht, ist eine rasche Verschlechterung der Erkrankung zu erwarten. Die niedrigste mit einer Prognoseverbesserung assoziierte Senkung der Plasmavirämie liegt bei 0,5-0,6 log₁₀. Aus ethischen Gründen muss daher im Verlauf eine Gabe des Verum gestattet werden, wenn sich eine entsprechende Wirksamkeit gezeigt hat.</p> <p>Bei fortschreitender Virusreplikation unter einer nur partiell suppressiven Therapie schreitet die Resistenzentwicklung gegenüber den noch aktiven Substanzen in der OBT rasch fort und beeinträchtigt zukünftige Therapiemöglichkeiten mit neuen Substanzen. Nur 5 (13%) der Patienten in TMB-301 hatten Resistenzen gegenüber allen zugelassenen Substanzen, sodass unter Placebo keine entscheidende weitere Resistenzentwicklung zu erwarten gewesen wäre. Für alle anderen</p>	<p>In beiden Studien erhielten die Patienten Ibalizumab entsprechend den Angaben der Fachinformation zusammen mit einer patientenindividuellen optimierten Basistherapie (OBT). Kritisch wird hierbei gesehen, dass im Rahmen der OBT auch nicht-zugelassene Arzneimittel eingesetzt wurden. Ein hoher Anteil an Patienten erhielt ein noch in der klinischen Prüfung befindliches Arzneimittel wie Fostemsavir, so dass nicht nachvollziehbar ist, ob Studienergebnisse auf die Wirkung von Ibalizumab zurückzuführen sind oder auf die eingesetzten bisher nicht zugelassenen Wirkstoffe.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten bestanden zumindest noch einzelne Optionen aus den zugelassenen Substanzklassen, sodass für diese eine Fortführung des Placebo ethisch nicht vertretbar gewesen wäre.</p> <p>Entsprechend den Deutsch-Österreichischen Leitlinien² und der EACS-Leitlinien³ soll bei gesichertem virologischem Versagen eine Therapie mit mindestens 2-3 aktiven Substanzen erfolgen. Bei einer Patientengruppe mit fortgeschrittener Resistenzentwicklung wie in TMB-301 (und TMB-311) war dies ohne Einbeziehung noch nicht zugelassener Substanzen nicht möglich.</p>	
<p><u>Zu Seite 11, Absatz 2</u></p> <p>Die Feststellung, dass die in der Studie angewandte sequenzielle Therapie nicht den Leitlinien entspricht, ist korrekt. Allerdings entspricht das Design aktuellen Salvage-Therapiestudien.</p> <p>Diese sehen zunächst eine kurze Phase ohne Änderung der Therapie vor, die eine interne Kontrolle darstellt. Sie ist sinnvoll, da eine hohe Plasmavirämie unter einer versagenden Therapie in Teilen durch eine verminderte Adhärenz bedingt sein kann. Nach dem Einschluss von Patienten in die Studie kann diese sich verbessern und zu einer Senkung der Plasmavirämie beitragen, die nichts mit der eigentlichen Wirkung des Prüfpräparats zu tun hat. Sie würde fälschlicherweise auf eine Aktivität des Prüfpräparats schließen lassen.</p> <p>Die kurze Phase einer faktischen Monotherapie ist ebenfalls in Salvage-Therapiestudien üblich, um die virologische Wirksamkeit und die Kinetik der Reduktion der Virusreplikation in alleiniger Abhängigkeit vom Prüfpräparat analysieren zu können. Dabei wird davon ausgegangen, dass innerhalb von 7-10 Tagen einer funktionellen Monotherapie das Risiko einer Resistenzentwicklung vertretbar gering ist.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beispiele für ein ähnliches Design sind die aktuell laufenden Studien zu Islatravir + Doravirin ⁴ (NCT04233216), Lenacapavir +OBT ⁵ (CAPELLA-Studie, NCT04150068) bzw. die bereits abgeschlossene BRIGHTE-Studie ⁶ (NCT 02362503).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

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)
Seite 6 Zeilen 16,17	Anmerkung: Die Zulassung des ersten pharmakokinetischen Boosters Ritonavir erfolgte bereits 1996. Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Korrektur	Die Klarstellung wird zur Kenntnis genommen.
Tabelle 5	Anmerkung: Die Studie TMB-311 wurde als Abstract publiziert ⁷ Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Aktualisierung der Tabelle	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Seite 7	<u>Tabelle 3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> Es ist darauf zu verweisen, dass für eine sehr kleine Gruppe von Patienten mit ausgedehnten Resistenzen ein erheblicher individueller Nutzen durch Ibalizumab bestehen dürfte. Vorgeschlagene Änderung: keine	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

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)
Seite 14/15 Ab Zeile 35	<p><u>Bewertung der vom pU selektierten Teilpopulation</u></p> <p>Der Begriff des multiresistenten Virus bezieht sich auf die historisch zunächst verfügbaren Substanzen aus der Gruppe der NRTI, NNRTI und PI. Einzelne Substanzen aus diesen Klassen können jedoch weiter wirksam sein. In Kombination mit weiteren Substanzklassen (z.B. Integrase-Inhibitoren, dem CCR5-Inibitor Maraviroc, Enfuvirtid, Fostemsavir oder Lenacapavir [beide noch nicht zugelassen]) gelingt es dennoch häufig, eine Virussuppression zu erreichen. Es verbleibt jedoch eine sehr kleine Patientengruppe mit unzureichenden Optionen.</p> <p>In TMB-301 lag eine weitergehende Resistenz vor. 33% der Pat. hatten Resistenzen gegen alle Substanzen in vier Klassen, immerhin 48% bereits Resistenzen gegen alle Integraseinhibitoren und 5 Pat. (13%) Resistenzen gegen alle zugelassenen Substanzen. Dies spricht für eine über die obige Definition der Multiresistenz hinausgehende Resistenzentwicklung und damit noch schwerer zu behandelnde Patienten als bei reiner Dreiklassenresistenz gegen NRTI, NNRTI und PI. Diese wird auch dadurch dokumentiert, dass es bei 43% der Patienten nur noch mit Hilfe des noch nicht zugelassenen Fostemsavir möglich war, zumindest ein noch wirksames Medikament zu geben.</p> <p>Bei der zunehmenden Zahl der Substanzklassen nimmt die Heterogenität der auftretenden Resistenzen zu, sodass eher die Zahl</p>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

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>der noch vorhandenen Optionen als ihre Zuordnung zu einer Substanzklasse bedeutsam sind. Dabei sind auch Unverträglichkeiten zu berücksichtigen.</p> <p>Die Deutsch-Österreichischen Leitlinien sehen die Fortführung einer versagenden ART nur dann vor, wenn keine verbesserte Suppression durch Hinzufügen weiterer Optionen erreicht werden kann. Der Begriff Therapieoptimierung bezieht sich auf die Verbesserung der Suppression durch Hinzunahme weiterer aktiver Substanzen und daher auf die in der Studie untersuchte Intervention.</p> <p>Die DHHS-Guidelines⁸ empfehlen, die Viruslast so weit wie möglich durch Substanzen mit Restwirkung aus allen Substanzklassen mit einer Substanz mit einem neuen Wirkmechanismus, auch in klinischen Studien oder Expanded Access-Programmen (wie z.B. mit Fostemsavir in TMB-301) zu senken.</p> <p>Die Darstellung in Zeile 10-15 könnte das Missverständnis zur Folge haben, dass die Fortführung der ART auch ohne Nutzung einer zusätzlich verfügbaren virologisch wirksamen Substanz leitlinienkonform ist. Die Fortführung einer virologisch versagenden Therapie ist jedoch laut Leitlinien nur dann vertretbar, wenn keine solche Optimierung möglich ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Überarbeitung der Zeilen 10-15</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

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)
Seite 18	<p>Die Schätzungen der Patientenzahl von 51-113 GKV-Versicherten erscheinen relativ hoch. In der BRIGHTE-Studie (Fostemsavir) wurden bei ähnlichen Einschlusskriterien von 108 Studienzentren in 23 Ländern auf 6 Kontinenten über 15 Monate 371 Patienten rekrutiert (3,4 Pat. pro Zentrum). Die CAPELLA-Studie zielt auf die Rekrutierung von 100 Patienten in 75 Zentren weltweit (1,3 Pat. pro Zentrum), die MK 8591-019-Studie auf 100 Patienten in 87 Zentren (1,4 Pat. pro Zentrum). Dies beruht auf der abnehmenden Zahl von Patienten mit Multiresistenz, die nicht bereits durch die heute verfügbaren Optionen eine adäquate Virussuppression erreicht haben.</p> <p>Für Ibalizumab ist in Deutschland daher mit einem Bedarf nur für wenige Einzelfälle zu rechnen, voraussichtlich weniger als die o.g. Zahl. Angesichts der möglichen zukünftigen Verfügbarkeit anderer oraler (Fostemsavir, Islatravir) oder subkutan applizierbarer Substanzen (Lenacapavir) könnte der Bedarf an Ibalizumab in Zukunft abnehmen.</p>	<p>Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer geht für das Jahr 2020 von 75.721 Patienten mit einer diagnostizierten HIV-Infektion aus, die eine antiretrovirale Therapie erhalten. Für die Berechnungen zieht er die Angaben des Robert Koch Instituts (RKI) für Ende 2018¹⁰ heran.</p> <p>Der EuroSIDA-Studie¹¹ entnimmt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteilswert von 6,5 % für Patienten mit einer Drei-Klassen-Resistenz (Patienten, für die nur noch für 2 von 5 antiretroviralen Substanzklassen eine Aktivität prognostiziert wird). Somit ergeben sich 4922 Patienten mit einer multiresistenten HIV-Infektion. Diese Patientenzahl wird weiter eingegrenzt auf Patienten mit virologischem Drei-Klassen-Versagen, die neue Behandlungsoptionen benötigen. Dafür bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf Daten¹² von Patienten mit perinatal bzw. heterosexuell erworbener HIV-Infektion, die eine ART beginnen und kumulativ über einen Zeitraum von 5 Jahren ein</p>

¹⁰ Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Bulletin Nr. 46. 2019. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf?_blob=publicationFile.

¹¹ EuroSida-Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections. Prevalence and characteristics of HIV-1 positive heavily treatment experienced (HTE) individuals in the EuroSIDA cohort. 2019.

¹² Judd A, et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. HIV Med 2017; 18(3): 171-180.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

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)
	Vorgeschlagene Änderung: keine	<p>virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen aus mindestens 3 Substanzklassen entwickeln (ca. 4,5% bzw. 10%). Diesen Anteil überträgt er auf die Patienten mit einer multiresistenten HIV-Infektion (221 bis 492 Patienten). Weiterhin schätzt der pharmazeutische Unternehmer auf Basis italienischer Registerdaten¹³, dass bei 26% eine Virussuppression mit einer Viruslast von < 50 RNA-Kopien/ml nicht erreicht werden kann.</p> <p>Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 %¹⁴ ermittelt der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von 51 bis 113 Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Diese wird insbesondere durch den Schritt begründet, indem der Anteil von Patienten mit virologischem Drei-Klassen-Versagen, die neue Behandlungsoptionen benötigen, auf Patienten übertragen wird, die bereits ein Drei-Klassen-Versagen aufweisen, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt. Weitere Unsicherheiten ergeben sich unter anderem durch die Übertragung der italienischen Register-Daten auf den deutschen Versorgungskontext und die methodischen Schwächen bei der</p>

¹³ Prestigio Register. Study report of the PRESTIGIO Registry: demographic, clinical, laboratory and virological. 2019.

¹⁴ GKV-Spitzenverband – Quelle: amtliche Statistik KM 1 zum 1. Dezember 2018, Statistisches Bundesamt (Stand September 2019)

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

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)
		Herleitung der Daten zu Patienten mit bereits diagnostizierter HIV-Infektion.
Seite 23	<p>Die Angaben zu den beispielhaften Kombinationen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für eine patientenindividuelle ART sind aus klinischer Sicht nicht plausibel.</p> <p>Nevirapin weist eine niedrige genetische Hürde auf und eignet sich i.A. nicht für eine Salvage-Therapie (bei Dreiklassenresistenz i.A. Resistenz gegen NVP). Darunavir wird wegen einer höheren genetischen Resistenzbarriere anstelle von Fosamprenavir verwendet.</p> <p>Bei Kombination mit Ibalizumab (bei Dreiklassenresistenz) wären denkbar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir (generisch) + Ritonavir (generisch) + Raltegravir oder Dolutegravir <p>als kostengünstige Kombination und</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir (generisch) + Ritonavir (generisch) + Etravirin + Raltegravir oder Dolutegravir (alle 2x tgl. mit oder ohne Enfuvirtid [wegen schlechter Verträglichkeit ungebräuchlich]) 	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Basistherapie zu Ibalizumab wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin).

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Deutsche AIDS-Gesellschaft

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)
	als kostenintensive Vergleichstherapie. Wird Dolutegravir in Kombination mit Etravirin oder bei partieller Integraseinhibitor-Resistenz verwendet, muss es zweifach täglich dosiert werden, mit Verdoppelung der Kosten. In Salvage-Therapie-Regimen muss Darunavir bei PI-Teilresistenz häufig zweimal täglich mit je 600 mg + je 100 mg Ritonavir dosiert werden.	

Literaturverzeichnis

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00784147>, zuletzt aufgerufen 22.12.2020
2. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>, zuletzt aufgerufen 22.12.2020
3. https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf, zuletzt aufgerufen 22.12.2020
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233216>, zuletzt aufgerufen 22.12.2020
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150068>, zuletzt aufgerufen 22.12.2020
6. Kozal M et al. N Engl J Med 2020; 382:1232-1243; DOI: 10.1056/NEJMoa1902493 (open access)
7. Emu B et al. Open Forum Infect Dis 4:S38 –S39.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofx162.093>.
8. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>, zuletzt aufgerufen 22.12.2020

5.7 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Ibalizumab (Trogarzo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

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. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Ibalizumab (Trogarzo®) von Theratechnologies Europe limited aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veröffentlicht.</p> <p>Ibalizumab ist zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest: 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.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Den vorgelegten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien stuft das IQWiG als nicht verwertbar ein.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ibalizumab (D-580)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Januar 2021
von 14:02 Uhr bis 14:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Theratechnologies Europe Limited:**

Herr Dr. Goldbach
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Greiner

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

Frau Ullraum
Frau Walz

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

Herr Dr. Ingenhaag
Frau Dr. Bernhardt

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

Herr Krupp
Frau Dransfeld

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

Herr. Dr. Bickel

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. – DAIG e. V.:**

Herr Prof. Dr. Stellbrink

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, mündliche Anhörung, jetzt Ibalizumab, multiresistente HIV-Infektion, Stellungnahmeverfahren nach § 35 a SGB V, Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November 2020, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, dann die Deutsche AIDS-Gesellschaft, die dagnä, MSD Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, Gilead und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber, weil wir ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für die Theratechnologies Europe Limited müssten da sein Herr Dr. Goldbach, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Greiner, Herr Dr. Bickel für die dagnä, Herr Professor Dr. Stellbrink für die Deutsche AIDS-Gesellschaft, für MSD Sharp & Dohme GmbH Frau Ullraum und Frau Walz, Herr Dr. Ingenhaag und Frau Dr. Bernhardt für ViiV Healthcare, Herr Krupp und Frau Dransfeld für Gilead und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November des vergangenen Jahres vorzutragen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer tun? – Herr Dr. Goldbach, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Goldbach (Theratechnologies): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Als Erstes möchte ich die Teilnehmer der Firma Theratechnologies vorstellen. Herr Dr. Rodja Axel Greiner wird zu Nachfragen zum Dossier Stellung nehmen, und Herr Dr. Carsten Schwenke steht für Nachfragen zur Statistik zur Verfügung. Mein Name ist Dr. Joachim Goldbach, und ich betreue in Deutschland den Marktzugang des Arzneimittels Trogarzo mit dem Wirkstoff Ibalizumab. Ich möchte Ihnen im Folgenden kurz eine Zusammenfassung darüber geben, welchen Stellenwert und welchen zusätzlichen Nutzen Ibalizumab im Rahmen der antiretroviralen Therapie für Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion hat, bei denen kein voll supprimierendes antiretrovirales Regime zusammengestellt werden kann.

Wie im Modul 3 des Dossiers dargelegt, kann man davon ausgehen, dass in Deutschland circa 50 bis 100 Patienten von einer Multiklassenresistenz mit ansteigender Viruslast betroffen sind. Bei einer multiresistenten HIV-Infektion sind aufgrund der sogenannten Kreuzresistenzen nicht nur einzelne Arzneimittel, sondern fast alle Arzneimittel einer ganzen Klasse, den sogenannten NRTI, NNRTI, Protease-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt. Die Folge einer erhöhten Viruslast ist eine sukzessive Zerstörung der Funktion des Immunsystems, weil die maßgebliche Zielzelle von HIV, die sogenannte CD4-Zelle oder die Helferzelle als zentrale Schaltstelle der Immunabwehr mehr und mehr ausgeschaltet wird. Dadurch droht eine Progression in die AIDS-Vollbilderkrankung. Es gibt somit einen hohen medizinischen Bedarf für eine neue, voll wirksame Therapieoption für diese Gruppe der HIV-Infizierten.

Mangels alternativer wirksamer Behandlungsmöglichkeiten ist es nun mittels Ibalizumab möglich, für die beschriebene Patientengruppe ein neues, voll wirksames Therapieregime zusammenzustellen, das die Viruslast des Patienten nachhaltig unter die Nachweisgrenze senken kann. Als Biologikum hat der erste für die HIV-Behandlung zugelassene monoklonale Antikörper einen neuartigen Wirkmechanismus und bietet damit einen neuartigen therapeutischen Ansatz für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-Infektion. Ibalizumab hat zudem den Vorteil, dass der Wirkstoff zu keiner der vorgenannten Medikamentenklassen gehört und somit nicht durch Kreuzresistenzen in seiner Wirksamkeit eingeschränkt ist. Ibalizumab bindet als sogenannter Post-Attachment-Inhibitor an den CD4-Rezeptor der Zielzellen und verhindert dadurch den Eintritt von HIV in die Zielzelle. Wenn Patienten nicht mit einer dauerhaften Virussuppression ansprechen, leiden sie unter häufigen wechselnden Therapieregimen. Viele Patienten haben Begleiterkrankungen, die im Hinblick auf Verträglichkeit und Medikamenteninteraktion bei der Auswahl von jedem neuen Therapieregime berücksichtigt werden müssen. Der Gesundheitszustand kann sich hierdurch unter Umständen verschlechtern. Der monoklonale Antikörper wird nicht über die Leber, zum Beispiel Cytochrom-p-450 metabolisiert und auch nicht direkt durch die Niere ausgeschieden. Dies wirkt sich günstig auf das Wechselwirkungsprofil und auf das Nebenwirkungsprofil aus.

Es ist wissenschaftlicher Konsens in den Leitlinien, dass die Viruslast möglichst unter die Nachweisgrenze zu bringen ist, um jeglicher Progression der HIV-Erkrankung Einhalt zu gebieten. Die im Modul 4 des Dossiers vorgestellten Studien, TMB-301 und TMB-311 zeigen die virologische und immunologische Wirksamkeit von Ibalizumab und untermauern den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in einer schwer zu behandelnden Patientenklientel mit multiresistenter HIV-Infektion. In einem angemessenen historischen Vergleich wurde ein dramatischer Effekt hinsichtlich der viralen Suppression, das heißt Viruslast unter 50 Kopien/ml bei stabilem Sicherheitsprofil gezeigt. Bei zwölf Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion, die eine Behandlung in einer Phase-II-Studie begonnen hatten, konnte eine erfolgreiche Behandlungsdauer mit Ibalizumab über bis zu neuneinhalb Jahre dokumentiert werden. Damit konnte für Ibalizumab gezeigt werden, dass es eine wertvolle Ergänzung im Portfolio der Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Für die Versorgung besagter Patienten besteht ein dringender Bedarf. Ein Therapieregime mit Ibalizumab kann den Übergang zum Vollbild AIDS verhindern und vor allem auch die Infektiosität der Patienten soweit verringern, dass die Gefahr einer Ausbreitung von multiresistentem Virus in der Bevölkerung gebannt wird. – Vielen Dank soweit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Goldbach, für diese Einführung. – Erste Frage, bevor ich die Frage-und-Antwort-Runde an die Bänken weitergebe, von mir an die Kliniker, Herrn Professor Stellbrink, Herrn Dr. Bickel: Welche Patienten weisen aus Ihrer Sicht per Definition eine Multiresistenz auf? Gibt es überhaupt eine einheitliche Begriffsdefinition für das, was wir hier mit Multiresistenz umschreiben? Wie werden diese Patienten diagnostiziert? Was ist in der deutschen Versorgungspraxis heute der Therapiestandard für Patienten, die wir als multiresistent beschreiben? Können Sie uns dazu vielleicht einige Erläuterungen geben? – Herr Professor Stellbrink vielleicht. – Das Mikrofon ist aus, wir verstehen Sie nicht.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Ich würde sagen, die IQWiG-Stellungnahme erwähnt diese Definition der Multiresistenz als Dreiklassenresistenz. Das ist mittlerweile anders, da wir mehr als drei Klassen haben. Also, Multiresistenz ist so ein gewisser florer Begriff, der heute auch weitere Medikamentenklassen einschließt. Es sind Patienten mit nur noch extrem begrenzten Therapieoptionen gemeint. Das sind meistens Leute mit noch einer oder zwei aktiven Substanzen, die in der Resistenzanalyse vorhergesagt werden. Das betrifft aus unserer Sicht eigentlich nur Einzelfälle. Ich habe in der Stellungnahme drauf hingewiesen, dass die Rekrutierung für Studien bei dieser Patientenklientel extrem schwierig ist, dass Hunderte von Zentren eingeschlossen werden müssen, die jeweils nur wenige einzelne Patienten im Zentrum rekrutieren können. Wenn man das als groben Anhalt für den Bedarf in Deutschland nimmt, sehe ich da eher einen fast geringeren Bedarf als die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Zahl. Wenn wir sehen, dass in Zukunft noch weitere Substanzklassen hinzukommen könnten, wird sozusagen die Definition der Multiresistenz sicher noch weiter ausgedehnt werden müssen. Es ist also ein klinisch nicht klar und scharf begrenzter Begriff.

Vielleicht kann ich noch ergänzen: Die 301-Studie habe ich in unserer Stellungnahme auch aufgeführt. Die beinhaltet formal Patienten mit Multiresistenzen im Sinne der Dreiklassenresistenz. Aber wenn man sich die genau anschaut, sind doch sehr viele Patienten dabei in sehr fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion mit hohem Erkrankungsrisiko, die schon wesentlich breitere Resistenzen aufwiesen. Nur ganz wenige Patienten – das waren fünf Patienten – hatten außer Ibalizumab überhaupt keine Option; sicherlich eine hochproblematische Patientenklientel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stellbrink. – Herr Bickel, Ergänzungen dazu, oder Haken dran?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Ja, vielen Dank. – Dem kann man sich nur so anschließen. Wir haben in unserer Stellungnahme von der dagnä auf die LOWER2- und die LOWER1-Studie Bezug genommen, die genau dieses untersucht haben: Patienten mit Multiresistenz in Deutschland mit limitierten Behandlungsoptionen. Das Interessante an dieser Studie ist, dass, obwohl nur sehr wenige Behandlungsoptionen für diese Patienten möglich sind, die Patienten trotzdem erfreulicherweise fast alle mit den herkömmlichen Medikamenten effektiv behandelt werden können. Das geht in dem Fall nicht mit einer gewöhnlichen Standard-Dreifachtherapie, sondern meistens ist die Aufwendung von mehr Medikamenten, eine Vierfach-, Fünffach- oder Sechsfachtherapie notwendig. Das klingt im ersten Moment schlimmer als es eigentlich ist, könnte aber langfristig schon Probleme geben. Aktuell gehen wir davon aus, dass ungefähr für 50 bis maximal 100 Patienten Ibalizumab, wenn überhaupt, infrage kommen könnte, wovon es ein Großteil dieser 50 bis 100 Patienten wahrscheinlich nicht direkt zwingend sofort erhalten müsste. Es wäre zumindest eine Option und ist natürlich eine gute Option. Interessant ist das Medikament zweifelsohne, ganz klar, eine riesige Bereicherung, völlig neue Substanzklasse, völlig neuer Wirkmechanismus. Das ist alles extrem spannend. Das Problem bei der jetzigen Therapieoption der Patienten ist das zunehmende Alter. Das hat Herr Dr. Goldbach ganz richtig bemerkt: Interessant ist, dass Ibalizumab keinerlei Wechselwirkungen mit allen anderen Medikationen gibt, sodass wir hier freie Kombinationsmöglichkeiten haben. Das ist wirklich ein Novum und sehr attraktiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bickel, für diese Ergänzungen.
– Jetzt der Blick in die Runde. Frage an die Bänke, PatV. –

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Gestatten Sie mir noch eine kurze Ergänzung zu Ihrer Information?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Ich wollte noch kurz erläutern, das habe ich in der Stellungnahme nicht geschrieben, dass die frühen Salvagetherapiestudien, die zur Zulassung zum Beispiel von Raltegravir, Etravirin, auch Darunavir usw. geführt haben, eigentlich immer übereinstimmend ergeben haben, dass, wenn man bei solchen Salvagesituationen zwei noch aktive Substanzen mit der dritten neuen Substanz kombiniert, dann Effekte erreichbar werden, wie sie auch sonst bei einer normalen ART sozusagen in Griffweite sind. Sobald das weniger aktive Substanzen im Hintergrund sind, wird das Ansprechen deutlich geringer, sodass aus klinischer Sicht ein großes Interesse daran besteht, weitere Therapieprinzipien, gegenüber denen keine Kreuzresistenz anzunehmen ist, in die Hand zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Herr Professor Stellbrink. – Jetzt habe ich Herrn Niemann vom GKV-SV. – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Vielen Dank. – Eine Frage an die klinischen Experten: Das virologische Ansprechen von Ibalizumab ist abhängig von der CD4-Zellzahl. Wie relevant ist das im vorliegenden Anwendungsgebiet? Wie hoch schätzen Sie den Anteil an Patienten ein, die weniger als 50 CD4-Zellen haben?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Wenn ich das kurz beantworten darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Das hat vielleicht nicht ganz so eine starke Relevanz, weil sich die meisten Patienten mit multiresistentem Virus über die Jahre mit Aushilfstherapien geschleppt haben, sodass die meist in einem höheren Helferzellbereich sind. Das ist der Standpunkt der ambulanten Medizin. Im stationären Bereich, in dem die kränkeren Patienten liegen, sind es die Patienten mit niedrigeren CD4-Zellen, aber das ist zahlenmäßig der deutlich geringere Anteil.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Vielleicht als Ergänzung: Diesen Zusammenhang zwischen schlechterem Ansprechen und niedriger CD4-Zellzahl sehen wir durchaus auch bei anderen Substanzen und anderen Kombinationen. Insofern ist das nicht so ganz überraschend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niemann, Frage beantwortet?

Herr Dr. Niemann: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen aus der Runde? – Keiner? IQWiG auch keine? – Herr Bartmann von der KBV, bitte schön.

Herr Dr. Bartmann: Guten Tag! Meine Frage bezieht sich auf die andere Applikationsform, die hier vorliegt. Die Frage ist, ob sich das auf die Resistenzbildung selber auswirkt, oder ob das denkbar ist, oder ob da Erkenntnisse vorliegen, also, die Tatsache, dass es stationär verabreicht werden soll und die Frage vor dem Hintergrund, dass ich gelesen habe, dass die Resistenzbildungen bei den multiresistenten Patienten häufig adhärenzbedingt sein können. Da wollte ich gerne von den klinischen Experten wissen, ob Sie das bestätigen können und wie Sie da den Zusammenhang sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bartmann. Wer möchte dazu von den Klinikern? – Herr Professor Stellbrink, bitte.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Wir sehen gerne Substanzen mit einer großen Flexibilität um den nächsten Applikationspunkt herum. Das gilt sicherlich für oral einzunehmende Substanzen noch mehr als für solche Infusionen. Ich sehe schon ein gewisses Risiko einer Resistenzentwicklung, wenn die Infusionsintervalle nicht eingehalten werden. Ich denke, das ist aber ambulant machbar, und man müsste eine Logistik aufbauen, die erlaubt, die Patienten im richtigen Zeitintervall zu sehen. Aber, wie gesagt, es ist bei so kurzen Infusionsabständen damit zu rechnen, wenn Patienten diese Intervalle nicht einhalten, dass man Resistenzen sehen könnte, zumindest klinische Resistenzen. Vielleicht kann die Firma mehr dazu sagen, was In-Vitro-Resistenzen angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Stellbrink. – Möchte vom pU jemand ergänzen? – Herr Goldbach, bitte schön.

Herr Dr. Goldbach (Theratechnologies): Dazu besagt die Fachinformation, dass es ein Fenster von drei Tagen geben darf, in dem der Patient seinen Termin verschieben oder überziehen darf. Sollte der Patient seinen Termin mehr als drei Tage überziehen, sagt die Fachinformation, man sollte wieder mit einer Aufsättigungsdosis anfangen, um den möglichst stärksten Effekt zu haben, was dann sicherlich auch einer Resistenzbildung entgegenwirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goldbach. – Herr Niemann, reicht das?

Herr Dr. Niemann: Die Frage hat Herr Bartmann gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, Entschuldigung.

Herr Dr. Bartmann: Eine Nachfrage noch: Gibt es irgendwelche Erkenntnisse über die Resistenzentwicklung aus dem klinischen Rahmen heraus? Ist das schon beobachtet worden, oder gibt es irgendwelche Meinungen dazu? Ich meine, wenn das so restriktiv in der Fachinformation steht, könnte man erwarten, dass das in der Praxis schnell vorkommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Professor Stellbrink.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Nur kurz zur Größenordnung, zur Dimension des Problems: Wir sind ein Zentrum mit etwa 3.500 kontinuierlich behandelten Patienten. Wir fangen gerade an, unseren ersten Patienten mit Ibalizumab zu behandeln. Es handelt sich um eine extrem

kleine Patientengruppe, und ich kann Ihnen deshalb keine persönlichen Erfahrungen zur Resistenz mitteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bickel, bei Ihnen andere Erkenntnisse?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Nein, ich kann mich dem anschließen. Wir haben bislang keinen Patienten. Unser Zentrum ist ähnlich groß wie das von Herrn Stellbrink, und es gibt keine Erfahrung. Ich hätte prinzipiell wegen der Applikation keine Sorge wegen der Compliance. Im Gegenteil, unsere ganzen Compliance-Lümmel aus der Tuberkulose behandeln wir auch alle intravenös. Das ist eigentlich sogar ein guter Weg, die Compliance sicherzustellen. Drin ist drin, pflegte mein alter Chef zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Bartmann? Drin ist drin.

Herr Dr. Bartmann: Vielen Dank. Also, das wollte ich wissen, wie es eingeschätzt wird, positiv oder negativ. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Niemann, dann Frau Nink vom IQWiG. – Herr Niemann, GKV-SV noch mal.

Herr Dr. Niemann: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: In den Studien TMB-301 und 311 ist ein relevanter Anteil an therapiebedingten unerwünschten Ereignissen mit tödlichem Verlauf aufgetreten. Um welche Ereignisse handelte es sich dabei?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Goldbach, bitte.

Herr Dr. Goldbach (Theratechnologies): Wir hatten in den Studien vier Todesfälle, und zwar waren das Fälle, in denen die Patienten in ihrer HIV-Infektion schon weit fortgeschritten waren. Ein Patient hatte ein Kaposi-Sarkom, ein Patient hatte ein Leberversagen, ein Patient hatte ein Lymphom, und ein weiterer Patient hatte eine Progression mit ausgeprägtem Basting. Das waren vier Patienten, die in der Studie 301 leider verstorben sind, und unserer Auffassung nach ist das der begleitenden fortgeschrittenen Erkrankung geschuldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goldbach. – Herr Niemann, zufrieden mit der Antwort?

Herr Dr. Niemann: Ja, zufrieden, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Nink, IQWiG.

Frau Nink: Ich wollte noch mal darauf abstellen, dass wir hier in der Situation sind, dass wir den Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie bewerten wollen, also den therapeutischen Optionen, die es derzeit gibt. Es wurde schon angesprochen, dass es möglicherweise schwierig ist, Patienten für solche Studien zu rekrutieren. Andererseits hat die EMA kritisiert, dass es keinen Kontrollarm in den Studien gab. Daher die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, was die Überlegungen dazu waren, keinen Kontrollarm zu machen. Und die andere Frage: Wir haben hier einen Vergleich von Armen aus verschiedenen

Studien, wobei der Vergleichsarm aus einer Studie stammt, die sehr alt ist, also schon 15 Jahre zurückliegt. Dazu die Frage an die Kliniker, wie weit die therapeutischen Optionen, die vor 15 Jahren vorhanden waren, mit der heutigen Situation vergleichbar sind, insbesondere vor dem Hintergrund, dass Sie vorhin ausgeführt haben, dass eigentlich heutzutage für alle Patienten eine Art von therapeutischem Regime zusammengestellt werden kann, das auch wirksam ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Dann haben wir die erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, Ratio, wieso kein Kontrollarm, und die zweite Frage dann an die Kliniker, wobei die Kliniker sicherlich auch zum Teil 1, wieso man keine aktive Kontrolle macht, etwas sagen können. – pU, bitte. – Bitte schön, Herr Goldbach.

Herr Dr. Goldbach (Theratechnologies): Das mache ich gerne. – Es ist Folgendes: Wir haben die Studie nach den Richtlinien der EMA und der FDA durchgeführt, die damals besagten, dass bei Patienten mit einer Multiresistenz zunächst einmal der Arm, auf dem die Patienten behandelt worden sind, weiter beobachtet wurde. Danach sollte den Patienten die neue Substanz gegeben werden, und innerhalb einer Woche von funktioneller Monotherapie konnte man den Therapieerfolg dieser einen neuen Substanz bemessen. Diese eine Woche ist für die Bildung von Resistenzen nicht kritisch eingeschätzt worden; denn nach einer Woche haben die Patienten ein optimiertes Begleitregime bekommen. Für Ibalizumab hat sich herausgestellt, dass nach dieser einen Woche funktioneller Monotherapie circa 83 Prozent der Patienten eine Virussuppression um mehr als 0,5 log aufgewiesen haben. Damit konnte praktisch nachgewiesen werden, dass das Medikament eine ausreichende und starke Wirksamkeit hat.

Einen Vergleichsarm – da möchte ich den Kollegen aus der Praxis nicht vorgreifen – hätte man aus meiner Sicht als unethisch eingeschätzt, weil es einfach nicht möglich ist, einen Patienten, der mit einer Therapie versagt, länger als unbedingt nötig weiter auf seiner versagenden Therapie zu belassen. Aus diesem Grund hat man sich dazu entschieden, keinen direkten Vergleichsarm in dieser Studie durchzuführen, sondern nach Diskussionen mit dem G-BA hat man sich überlegt, einen historischen Vergleich mit einer anderen Studie zu bilden, in der eine ähnliche Patientenklientel weit fortgeschritten vor vielen Jahren mit Placebo quasi behandelt worden ist. Das ist heutzutage allerdings obsolet und würde nicht mehr gemacht und auch nicht länger als notwendig durchgeführt werden. – Ich möchte die Frage gerne weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Recht herzlichen Dank, Herr Dr. Goldbach. – Dann gehen wir zu den Klinikern. Herr Stellbrink und dann Herr Bickel.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Ich möchte das unterstützen mit der ethischen – – Also es ist ein Kompromiss zwischen der Notwendigkeit zur Beurteilung der virologischen Aktivität einer solchen neuen Substanz, die sich normalerweise bei üblichen vergleichbaren Substanzen innerhalb von sieben bis vierzehn Tagen zeigen sollte, um diesen ethischen Überlegungen, wenn man Patienten, die keine Option mehr oder so begrenzte Optionen haben, dass mit weiterer Resistenzentwicklung zu rechnen wäre, auf Placebo lässt; dass das nicht ethisch vertretbar ist. Ich würde in dem Fall auch damit rechnen, dass aus der Placebogruppe systematisch mehr Patienten ausscheiden, sodass das Ergebnis der Studie

insgesamt verfälscht wäre. Zu der zweiten Frage: 15 Jahre Therapieentwicklung sind definitiv – – Übrigens zur ersten noch kurz: Das entspricht auch dem Design anderer Studien, die derzeit mit Substanzen laufen, die in dieser Therapiephase eingesetzt werden könnten. In 15 Jahren hat sich definitiv therapeutisch viel getan, wie Herr Bickel schon sagte. Für die meisten Patienten lässt sich aus Restaktivitäten von Substanzen aus den bestehenden Substanzgruppen noch ein aktives Regime zusammensetzen; auch wenn das fünf, sechs, sieben Medikamente umfassen muss. Insofern hat sich etwas getan. Es geht deshalb heute wirklich nur um Einzelfälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stellbrink. – Herr Bickel, Ergänzung?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Im Prinzip keine, es ist alles gesagt. Vergleichstherapien sind extrem schwierig, wie bei allen anderen Studien auch, bei der umso mehr. Sie werden keine finden, das ist unmöglich. Ich beneide die Herrschaften vom IQWiG nicht, das beurteilen zu müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink vom IQWiG, Sie werden nicht beneidet, das ist schon gut; denn es wäre schade, wenn Sie um Ihren Job beneidet würden. Haben Sie Nachfragen, Frau Nink?

Frau Nink: Nur einen kurzen Punkt, um vielleicht ein Missverständnis auszuräumen: Wir würden nicht erwarten, dass in einem Kontrollarm die Patienten auf der versagenden Therapie weiter behandelt werden sollen, sondern wir würden uns vorstellen, dass die auch eine Anpassung ihrer OBR bekommen. So, wie ich Herrn Bickel verstanden habe, ist das durchaus möglich, auch wenn man an dieser Stelle vielleicht mit sehr vielen Substanzen arbeiten muss. Da wurde ausschließlich auf Einzelfälle abgestellt, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Darauf würde ich gern direkt antworten, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich habe schon gesehen, dass die Provokation geglückt ist. Herr Bickel, bitte schön.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Es ist de facto praktisch unmöglich, einen Vergleichsarm dazu zu erstellen. Das geht nicht. Das geht selbst bei frühem Therapieversagen kaum, selbst wenn nur ein oder zwei Klassen betroffen sind. Bei drei oder vier oder noch mehr Klassen ist es schlichtweg unmöglich, eine Vergleichstherapie zu schaffen. Das sind Patienten, die 15, 20, 25 Jahre lang unterschiedlichste Therapiegeschichte hinter sich haben. Sie werden niemals eine Vergleichstherapie – – Die einzige Vergleichstherapie, die mir in den Sinn käme, wäre maximal viel Medikament in maximal hoher Dosis, die gerade noch vertragen wird. So wird es zum Beispiel bei der multiresistenten Tuberkulose gemacht. Aber die Studien sind nicht besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink noch mal.

Frau Nink: Ja, damit wir da nicht aneinander vorbeireden: Also, das müsste dann schon individuell für jeden Patienten sein. Wir gehen nicht davon aus, dass es ein einheitliches Regime für alle Patienten gibt, aber ich glaube, das haben Sie so auch nicht gemeint, sondern dass das in dieser Situation patientenindividuell erfolgen muss. So ist die zweckmäßige

Vergleichstherapie hier festgehalten. – Ansonsten vielen Dank, ich habe keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stellbrink, Sie haben sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Ich wollte nur sagen, um auch unsererseits kein Missverständnis aufkommen zu lassen: Der Vergleichsarm besteht aus Patienten, bei denen eine solche Therapieoptimierung nicht mehr möglich ist, wenn Sie so wollen, der klinische Vergleichsarm bei der allgemeinen Anwendung. Wenn in diesem Arm noch eine oder zwei virologisch wirksame Restoptionen bestehen, ist das für uns eine Therapiesünde, diesen Patienten vorzuführen mit dem Risiko der Resistenzentwicklung auch noch gegenüber diesen Substanzen. Daraus erklärt sich, dass die Einbindung eines neuen Therapieprinzips unsererseits als unethisch angesehen wird und auch seitens zumindest der amerikanischen Zulassungsbehörde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Herr Professor Stellbrink. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Herr Bartmann, KBV.

Herr Dr. Bartmann: Meine Frage richtet sich nach den klinischen Outcomes, wie Sie das in Ihrer Stellungnahme berichten. Da sprechen Sie von einem dramatischen Effekt, und das ist aber ein bisschen schwer zu quantifizieren. Sehe ich das richtig, dass das relative Risiko keine Signifikanz erreicht? Wie würden Sie dann den dramatischen Effekt mit 31,3 Prozent beim virologischen Ansprechen gegenüber 0 Prozent erreichen? Wie würden Sie das begründen, also diese 31,3 Prozent. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bartmann. – Wer möchte dazu? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Theratechnologies): Das Problem aus statistischer Sicht ist, dass wir in der Kontrollgruppe keinen Responder haben, also null Responder. Dann muss man sich überlegen, wie man in diesem Fall den Effektschätzer ausrechnen kann. Da gibt es zwei Optionen. Entweder man nimmt diese Regel, dass man 0,5 zu jeder Zelle dazu addiert, um das relative Risiko zu berechnen, oder aber man nimmt das sogenannte Peto Odds Ratio. Dieses Peto Odds Ratio ist für uns in diesem Fall das geeignete. Hier zeigt sich ein Effektschätzer von 5. Wir sehen eine Signifikanz unterhalb dessen, was man für einen dramatischen Effekt braucht, sodass wir hier auf Basis dieses Peto Odds Ratios für das virologische Ansprechen bei diesen 31 Prozent gegen 0 Prozent dann den dramatischen Effekt sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Bartmann, zufrieden?

Herr Dr. Bartmann: Ja, vielen Dank. – Also, ich hatte bei dem Peto gelesen, dass da doch ein entsprechend hoher Verzerrungsgrad beschrieben ist. Deshalb wird das Verfahren als Alternative beschrieben. Also das ist nicht das, was – – Deshalb wollte ich da noch mal nachfragen, die statistische Expertise, vielleicht auch das IQWiG dazu. Aber ich weiß nicht, ob das IQWiG jetzt Stellung nehmen kann. Sie hatten es schon mit dem Verfahren Peto Odds Ratio beschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich glaube, wir brauchen dazu jetzt keine Positionierung des IQWiG. – Ich würde Herrn Niemann das Wort geben. – Bitte schön, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe noch zwei Fragen, zum einen noch einmal zu der vergleichenden Studie, der Studie TNX-355.03. Das ist die Studie, aus der der pU den Vergleichsarm herangezogen hat, den Placeboarm. Das war eine vergleichende Studie, ein ACT von zwei Dosierungen von Ibalizumab gegen Placebo und jeweils optimierte Basistherapie. Die ist schon ein paar Jährchen älter, aber ich frage mich jetzt: Damals konnte auf jeden Fall so etwas durchgeführt werden. Ist das heute wirklich nicht mehr möglich? Das ist die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Ich sehe keinen. – Herr Professor Stellbrink, bitte.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Wir haben schon über die ethischen Implikationen gesprochen, und ich sehe das Problem auch, wie gesagt, biostatistisch, dass aus einem Placeboarm, bei dem das virologische Ansprechen offensichtlich schlechter ist, das kann man vor den Patienten nicht verbergen, Patienten aussteigen würden und was die Aussagekraft der Studie insgesamt drastisch reduzieren würde. – Im Übrigen würde aus diesem Grund kaum ein Arzt in eine solche Studie rekrutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Professor Stellbrink. – Herr Dr. Goldbach noch dazu, dann Herr Scharfberger von der PatV. – Herr Goldbach.

Herr Dr. Goldbach (Theratechnologies): Dazu sei noch gesagt, dass den Patienten in dem Placeboarm der damaligen Studie die Option gegeben wurde, wenn es die Situation erforderte, dass sie dann in einen Arm wechseln konnten auf ein anderes Regime unter Einbeziehung von Ibalizumab. Das war damals im Studienprotokoll so definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goldbach, für diesen Hinweis. – Herr Niemann, das war Ihre erste Frage oder erster Teil. Ist der beantwortet? – Dann zweiter Teil.

Herr Dr. Niemann: Zum ersten Teil noch eine Anmerkung: Wenn ich das richtig gesehen habe, war der Wechsel aus dem Placeboarm erst ab Woche 16 möglich; aber das nur als Anmerkung. – Jetzt die zweite Frage, die hatte sich gerade schon angedeutet, nur um das klinisch zu verstehen, was bei einem Patienten wirklich passiert, der eine multiresistente HIV-Infektion hat und dem zum Beispiel nur noch ein oder zwei aktive Zellwirkstoffe zur Verfügung stehen. Würde man dem Patienten diesen einen oder zwei Wirkstoffe aufgrund der Gefahr der Resistenzentwicklung gar nicht geben, oder würde man sie geben, weil es nur noch diese ein bis zwei Wirkstoffe gibt?

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

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Aufgrund dieser frühen Therapiestudien, in denen analysiert wurde, wie viele Substanzen mit Hintergrundaktivität gegeben werden mussten, um ein optimales Ansprechen zu erreichen – und das wurde dann durch mehr Substanzen auch nicht weiter gesteigert –, kam heraus, dass man, wenn man zwei Substanzen plus das neue Prinzip appliziert, dass unter diesen Verhältnissen ein optimales Ansprechen erreichbar war. Das

heißt, wir würden definitiv alles, was aktiv ist, in eine solche Therapie einbinden. Oft sind das nur noch Resteffekte, die aber in der Summe einem oder zwei aktiven Medikamenten entsprechen können, um dann die Suppression zu erreichen. Für uns stehen zwei Dinge im Vordergrund: Erreichen einer adäquaten Suppression, das heißt mindestens 0,5 bis 0,6 log Senkung der Viruslast, weil das mit einer klinischen Prognoseverbesserung assoziiert ist und bei einem solchen neuen Therapieprinzip die Sicherheit einer langfristigen Anwendung, weil man beim Ansatzpunkt CD4-Rezeptor auch die Vermutung äußern darf, dass das vielleicht auch immunsuppressive Effekte haben könnte. Aber da scheinen die Studiendaten beruhigend zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stellbrink. – Ergänzend Herr Dr. Bickel, bitte, danach Herr Schafberger.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Im Prinzip stimme ich dem voll zu. Es ist nicht viel hinzuzufügen, nur dass die Entscheidung, wann man eine Rettungstherapie einsetzt, vom Status des Patienten abhängt. In dem Moment, wo ich sehe, dass der Patient klinisch verfällt, werde ich das sofort tun und in Anbetracht eines klinisch stabilen Patienten, wenn es denn weitere Optionen gibt – und damit ist in den nächsten Jahren bis möglicherweise sogar zehn Jahren eigentlich nicht zu rechnen –, gibt es nicht viele Optionen. Letztlich bleibt noch die Knochenmarktransplantation als eine Rettungstherapiemöglichkeit der Zukunft, die wesentlich toxischer, teurer, aufwendiger, tödlicher ist. Also wir haben so viele Optionen nicht für diese wenigen Patienten, und für diese Patienten ist das etwas, das man dann schon zeitnah bedenken sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Herr Dr. Bickel. – Jetzt Herr Schafberger, Patientenvertretung.

Herr Schafberger: Noch zwei Punkte zu diesem historischen Vergleich: Alle haben in den letzten 15 Jahren sicherlich gelernt, wie wichtig es ist, dass wirksame Substanzen noch in der ART-Kombination sind, möglichst drei. Das ist anders als vor 15 Jahren, da war das doch nicht ganz so, da wusste man das auch, aber es war noch nicht ganz so. Noch etwas zu dem historischen Vergleich: Kann man den machen? Kann man die alte Studie als historischen Vergleich herannehmen? Die Situation ist sicherlich eine ganz andere. Wir haben heute mehr Substanzen zur Verfügung, aber was in der Situation gleich ist, ist, dass kaum mehr Substanzen aktiv da sind und man wirklich eine neue braucht. Aus der Sicht ist es vergleichbar, wenn nur noch eine oder zwei aktive Substanzen da sind, die überhaupt eingesetzt worden sind; egal wie viele Substanzen vorher schon verbraucht wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war keine Frage, sondern eine Bewertung des themenbezogenen Patientenvertreters. Ich weiß nicht, ob das IQWiG darauf replizieren möchte oder sonst jemand, oder ob wir das einfach so zur Kenntnis nehmen. Wir nehmen das zur Kenntnis. – Dann schaue ich in die Runde: Weitere Fragen? – Frau Nink, IQWiG.

Frau Nink: Weil ich jetzt gerade angesprochen wurde: Man sieht eigentlich sehr schön an den Daten, die Sie mit der Stellungnahme nachgereicht haben, wie viele Medikamente die Patientinnen und Patienten in der OBR bekommen haben. Da sieht man, dass in den Studien 301 und 311 mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten vier oder mehr Medikamente in der OBR bekommen haben, während das in der TNX-355.03 ganz anders aussieht. Das

liegt daran, dass offensichtlich weniger Klassen zur Verfügung standen. Man sieht sehr anschaulich an diesen Daten, dass die OBR in diesen 301/311-Studien eine ganz andere war als die damals in den Studien vor 15 Jahren. Jetzt habe ich Herrn Bickel eben so verstanden, aber so ganz bekomme ich das, was ich gehört habe, noch nicht zusammen, dass man eigentlich viele Patienten mit vier, fünf, sechs Medikamenten noch irgendwie so eingestellt bekommt, dass man eine Virussuppression hat und dass es hier nur um einzelne Patienten geht. Jetzt bin ich ein wenig verwirrt, weil ich nicht genau weiß: Sind das die Patienten hier in der Studie? Das sind offensichtlich die, für die man noch ein Regime zusammenstellen kann. Also, sprechen wir überhaupt über die Patienten, die in den 301/311-Studien waren, oder ist es nicht schon so, dass man in dieser Situation eigentlich für die meisten Patientinnen und Patienten, die in diesen Studien waren, auch ohne Ibalizumab ein supprimierendes Regime zusammenstellen könnte? Das ist das, was mich an der Stelle noch umtreibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke hat sich gemeldet, danach würde ich Herrn Bickel auch noch mal befragen, weil Sie ihn ausdrücklich angesprochen haben. Aber zuerst Herr Dr. Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Theratechnologies): Vielen Dank. – Die Grundidee für diesen historischen Vergleich und den Vergleich genau dieser Daten, dieser Studien, der 301/311 auf der einen Seite und der 355.03 auf der anderen Seite ist, dass wir davon ausgehen, dass in der Placebo- oder in der Kontrollgruppe der 355 die Patienten gegenüber den Therapien multiresistent sind, die zu dem Zeitpunkt verfügbar waren. Das heißt, dass es multiresistente Patienten sind, auf der anderen Seite in der 301 und 311 auch multiresistente Patienten sind und wir unterschiedliche Verteilungen der Therapien im OBR haben, dass aber die Grundidee, die Patienten sind zu dem Zeitpunkt, an dem sie behandelt wurden, multiresistent – – Das heißt, in der Studie 355 auf der einen Seite für die Kontrollgruppe, auf der anderen Seite die 301/311 im Ibalizumab-Arm, dass deshalb eine Vergleichbarkeit in dem Sinne gegeben ist, dass wir auf ein virologisches Ansprechen schauen, auf die Reduktion unterhalb der 50 Kopien und das durch Ibalizumab erreicht wird. Das wollten wir im historischen Vergleich zeigen und konnten es auch zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt hat sich Frau Nink zu Ihrem Beitrag noch mal gemeldet.

Frau Nink: Ja, direkt dazu. – Es gibt eigentlich zwei Fragen, die daran hängen. Das eine ist die Frage: Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Arm aus der Studie TNX-355.03 umgesetzt? Jetzt wissen wir: Irgendwie hat sich die therapeutische Welt verändert. Die Patientinnen und Patienten hätten heute ganz andere therapeutische Möglichkeiten als sie vor 15 Jahren hatten. Die andere Frage, die Sie eben angesprochen haben, Herr Schwenke, ist: Sind diese Patientinnen und Patienten eigentlich in den Armen vergleichbar? Ich wüsste nicht, warum das so sein sollte; denn die Patientinnen und Patienten vor 15 Jahren hatten sicherlich eine ganz andere Krankheitsgeschichte und auch andere therapeutische Erfahrungen, hatten vielleicht eine unterschiedliche Erkrankungsdauer usw. als die Patientinnen und Patienten, die wir heute haben. Es ist eine Frage der Vergleichbarkeit der Patientenpopulation, losgelöst von der Frage, ob hier eigentlich die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt ist. Bei beiden Aspekten würde ich erst mal nicht sehen, dass das ausreicht, um unsere Fragestellung zu beantworten. Das wäre vielleicht eine Frage an die Kliniker, ob die Patientinnen und Patienten,

die wir heute sehen, die in der Situation sind, dass sie keine therapeutische Option mehr haben, eigentlich die gleichen sind wie die vor 15 Jahren.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Darf ich dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir machen noch eine Runde zu dieser Frage, bevor wir in ein Grundsatzsymposium abgleiten. Das wäre jetzt mein Vorschlag, und dann haben wir die Frage, ob sich die Therapieoptionen seit 15 Jahren verändert haben, glaube ich, hinlänglich erörtert. – Herr Professor Stellbrink, dann Herr Bickel, der war ja nun mal angesprochen und dann vielleicht noch mal Herr Schwenke, und danach würde ich einen Cut machen. – Bitte schön, Herr Stellbrink.

Herr Prof. Dr. Stellbrink (DAIG): Die Patientenpopulation auch in den Studien ist extrem heterogen, immunologisch und virologisch; das ist das Erste. Das Zweite ist: Diese Patienten zwischen den verschiedenen Studien sind sich nur insofern ähnlich – und das ist, glaube ich, aus klinischer Sicht entscheidend –, dass sie unter den jeweiligen Verhältnissen und Verfügbarkeiten der Medikamente ähnliche Zahlen an Restoptionen haben. Da das, wie ich am Anfang sagte, relativ floride ist, hätten wir in Zukunft, wenn wir zum Beispiel so etwas wie Capsid-Inhibitoren hätten, auch die Patienten dann vielleicht nicht mehr ansprechen, vielleicht eine Situation der Fünf- oder Sechsklassenresistenz, in der wir vor der gleichen therapeutischen Situation stünden. Ich glaube, die Vergleichbarkeit richtet sich eher nach der Zahl der jeweils verfügbaren Optionen als danach, ob man unter heutigen Aspekten bei den damaligen Patienten noch eine Suppression hätte erreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, danke schön, Herr Professor Stellbrink. – Herr Bickel, vielleicht noch etwas?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Ja, nur kurz. – Die Vergleichbarkeit ist nach 15 Jahren nicht ganz da. Das ist klar. Das Prinzip der Salvagetherapie hat sich aber in dieser Zeit nicht wesentlich verändert. Noch mal: Sie geben viel und möglichst hoch dosiert von allem, was Sie haben, und das waren damals vor 15 Jahren deutlich schlechter verträgliche Medikamente als heute. Deshalb können Sie heute schlichtweg einfach mehr Medikamente geben, nicht nur vier, fünf, sondern auch sechs, sieben bis hin zu acht, falls das möglich ist, bei wirklich überraschend guter Verträglichkeit. Für mich, jetzt mal in die Zukunft gesehen, weg von den Studien, die bis jetzt gemacht sind mit all den Problemen, ist, glaube ich, das neue Medikament vor allem für die Patienten wichtig, die mit einer Mehrfachkombination, Sechs-, Siebenfachkombination erfolgreich behandelt sind, aber aufgrund der Tolerabilität der Nebenwirkungen diese Medikamente einfach nicht mehr dauerhaft tolerieren, sodass man hier Substanzen auswechseln kann. Das ist eigentlich das wahrscheinlich interessanteste Kollektiv für dieses Medikament, was Sie in Studien aufgrund der geringen Patientenzahl fast gar nicht sinnvoll abbilden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Schwenke oder Herr Goldbach, falls Sie dazu noch etwas sagen wollen. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Theratechnologies): Ganz kurz. – Ich will nicht wiederholen, was Herr Professor Stellbrink gesagt hat. Das ist genau das, was ich vorhin gemeint habe. Solche

Studien aufzusetzen, da kann ich Herrn Bickel nur zustimmen, ist extrem schwierig und langwierig, diese Patienten zu finden und zu überzeugen, in eine solche Studie einzutreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt schaue ich in die Runde. Vielleicht haben wir noch weitere Fragen. – Nein. – Es gibt keine Wortmeldungen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten knappen Stunde hier ins rechte Licht zu rücken. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Ich vermute Herr Dr. Goldbach. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Goldbach (Theratechnologies): Vielen Dank für diese Diskussion. Gerne möchte ich die Gelegenheit wahrnehmen und abschließend vielleicht nur auf drei Punkte abheben. Aus unserer Sicht konnte die Wirksamkeit von Ibalizumab nachgewiesen und durch den dramatischen Effekt gegenüber einer historischen Vergleichsgruppe untermauert werden. Für eine schwierig zu behandelnde Patientengruppe stellt Ibalizumab eine dringend benötigte neue Therapieoption dar, um die Viruslast maximal zu supprimieren. Daraus ergibt sich nach unserer Auffassung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Ibalizumab, weil es eine wertvolle Ergänzung im Portfolio der antiretroviralen Substanzen darstellt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Goldbach, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank insbesondere an die klinischen Experten, die uns eine Stunde Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich bei der Bewertung, die der G-BA vorzunehmen hat, berücksichtigen. Danke, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Wir beenden damit diese Anhörung und machen in vier Minuten mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:56 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: 2019-B-127 Ibalizumab

Stand: August 2019

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

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

Doravirin (Beschluss vom 04. Juli 2019)
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Beschluss vom 04. Juli 2019)
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 20. Dezember 2018)
Dolutegravir/Rilpivirin (Beschluss vom 6. Dezember 2018)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (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/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 19.06.2014)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Beschluss vom 05.12.2013)
Rilpivirin (Beschluss vom 05.07.2012)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Beschluss vom 05.07.2012)

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibalizumab	Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung) „Ibalizumab ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen indiziert zur Behandlung von Erwachsenen, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind und für die es anderweitig nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren.“
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)
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Fosamprenavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1) (Stand Januar 2018)

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<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>
<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. Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Tipranavir bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren. Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Tipranavir leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1). (Stand November 2017)</p>

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®	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: • antiretroviral nicht vorbehandelt (ARTnaïv) sind (siehe Abschnitt 4.2). • ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir- Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-RNAKopien/ ml im Plasma und eine CD4+- Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit Darunavir bei solchen ART- vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von Darunavir sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1). (Stand Juli 2018)
---	--

Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)

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)

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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)
Abacavir (ABC) J05AF06 generisch	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)
Tenofoviridisoproxil (TDF) J05AF07 Viread®	Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Tenofoviridisoproxil zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Tenofoviridisoproxil wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren. (Stand September 2018)

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Etravirin (ETV) J05AG04 Intelence®	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)
Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®	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)
Doravirin J05AG06 Pifeltro®	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)

Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

Lamivudin/ Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch	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)
---	---

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

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 Nucleosidanaloga 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-Nucleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von 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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

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 vi-russupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Beleg des Nutzens von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Zur Anwendung von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor. (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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

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>Dolutgravir/ Abacavir/ Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®</p>	<p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>(Stand September 2018)</p>

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena- mid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey®	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)
Darunavir/ Cobi- cistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena- mid (DRV/COBI/FTC/ TAF) J05AR22 Symtuza®	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)
Dolutegravir/ Rilpi- virin (DTG/RPV) J05AR21 Juluca®	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)

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafena- mid (BIC/FTC/TAF) J05AR20 Biktarvy®	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)
Doravirin/ Lamivu- din/ Tenofovir- disoproxil (DOR/3TC/TDF) J05AR Delstrigo®	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)
Dolutegravir/ Lamivudin (DTG/3TC) J05AR25 Dovato®	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 (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: Juli 2019)

Andere antivirale Mittel

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

Ibalizumab

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<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>
<p>Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®</p>	<p>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)</p>
<p>Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®</p>	<p>Dolutegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren. (Stand September 2018)</p>
<p>Andere therapeutische Mittel</p>	
<p>Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®</p>	<p>Cobicistat wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. (Stand Juli 2018)</p>

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

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-127 (Ibalizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Juni 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.....	72
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	89
Referenzen	91

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	Tenofoviridisoproxilfumarat
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 Erwachsenen, die mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion infiziert sind und für die es anderweitig nicht möglich ist, ein suppressives antivirales Regime zu konstruieren.

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/Tenofovirafenamid 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/Tenofovirdisoproxil

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:

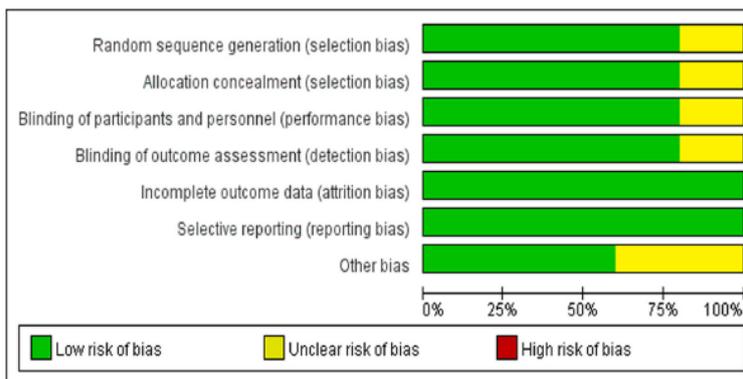
- Cochrane risk of bias tool / GRADE

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

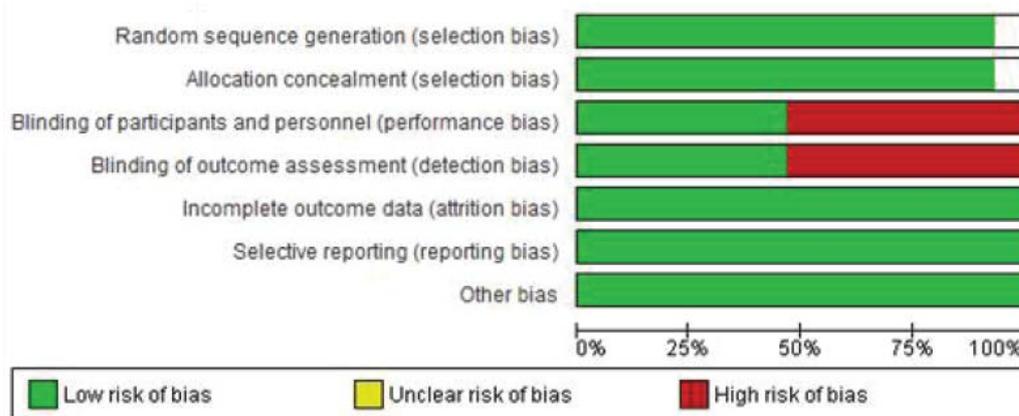
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 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.

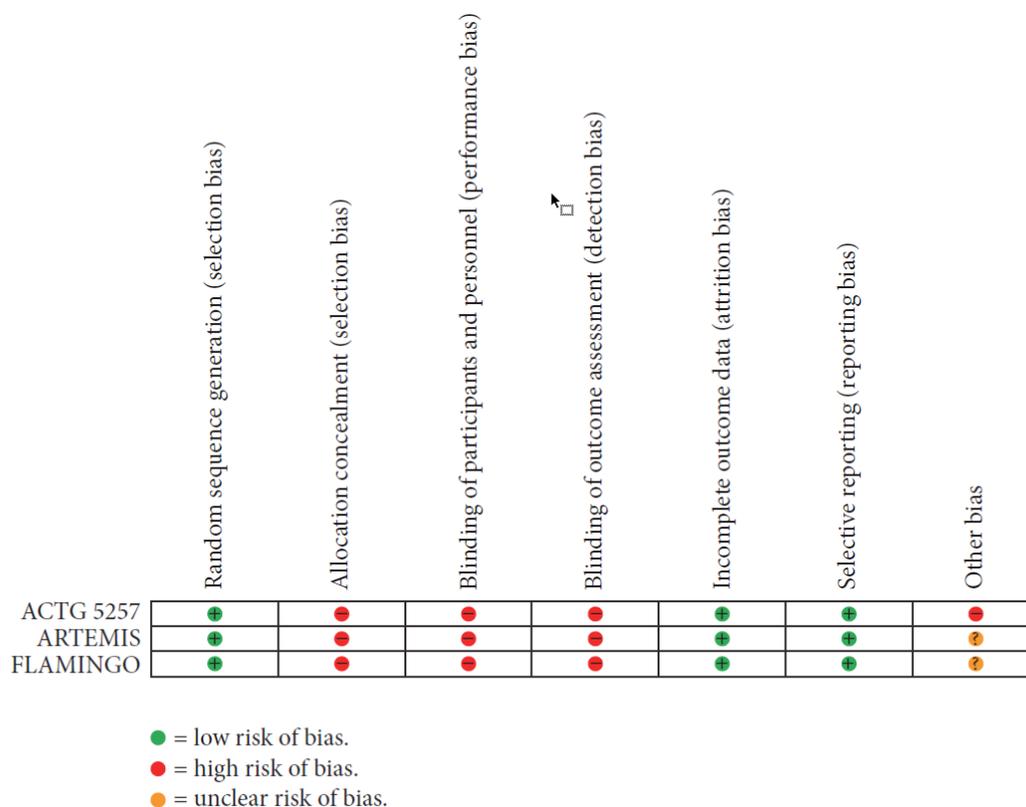


FIGURE 4: Risk of bias. Review authors' judgments about each risk of bias item for included studies.

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	+	+	-	-	+	+	-
Ofofokun 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 post treatment (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, 95% 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:

- 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
Nahiyia-Ntege et al. 2011 ²	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 ⁴⁹	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 ²	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 Einzelstudienbene
- 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), I²=0% (high quality evidence)
 - Nach 96 Wo. RR 1,12 (95%-CI 1,04;1,21), I²=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:

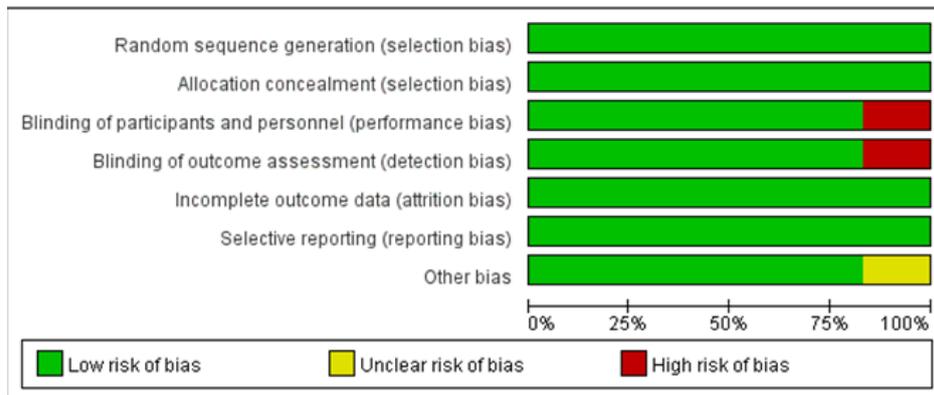
- 6 RCTs (n=5888)

Charakteristika der Population:

- 4 RCTs mit therapienaiven, 2 mit vortherapierten 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 \geq 13 Jahren, 1 Studie \geq 14 Jahre und 4 Studien \geq 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“
- Col 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	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
		2 NRTI + DRV/r ^b	
	2 NRTIs + DTG	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	DRV/r ^b + 2 NRTIs ± NNRTI
		2 NRTI + DRV/r	Optimize regimen using genotype profile
Pregnant or breastfeeding women	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r ^a	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
		2 NRTIs + DRV/r ^b	
Children (0–10 years)	2 NRTI + LPV/r	If less than 3 years: 2 NRTIs + RAL ^d	RAL (or DTG) ^f + 2 NRTIs DRV/r ^g + 2 NRTIs
		If older than 3 years: 2 NRTIs + EFV or RAL	
	2 NRTI + EFV	2 NRTIs + ATV/r ^e or LPV/r	DRV/r ^g + RAL (or DTG) ^f ± 1–2 NRTIs

^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 NRTI + 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 verträgliche, 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-naïve 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. 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-naïve 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 ^c	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>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional</p> <p>Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion</p>

^a Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

^b Tenofovir alafenamide (TAF) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) are two forms of tenofovir 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
<p>Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.</p> <p>INSTI plus 2 NRTIs:</p> <p>Note: For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.</p> <ul style="list-style-type: none"> BIC/TAF/FTC (AI) <ul style="list-style-type: none"> 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 = bicitgravir; 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/RVYKzFwyxpgil/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.